

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA ODONTOLÓGICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA

RENATA GALVÃO DE MATOS BRITO

AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL IRRESECÁVEL EM DOIS
HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE FORTALEZA-CE/BRASIL

FORTALEZA

2009

RENATA GALVÃO DE MATOS BRITO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL IRRESECÁVEL EM DOIS
HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE FORTALEZA-CE**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia.

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Área Temática: Estomatologia

Orientador: Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa

FORTALEZA

2009

B876a

Brito, Renata Galvão de Matos

Avaliação clínico-epidemiológica de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas oral irresecável em dois hospitais de referência na cidade de Fortaleza - Ce/ Renata Galvão de Matos Brito. – Fortaleza, 2009.

55f.: tab. ; 30 cm

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-graduação em Odontologia, Fortaleza-Ce, 2009

Orientador: Prof. Dr. Fabrício Bitu Sousa

1-Neoplasias Bucais 2-Carcinoma de Células Escamosas 3- boca 4- epidemiologia I. Sousa, Fabrício Bitu (orient.) II. Título

CDD:616.99431

RENATA GALVÃO DE MATOS BRITO

**AVALIAÇÃO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS ORAL IRRESECÁVEL EM DOIS
HOSPITAIS DE REFERÊNCIA DA CIDADE DE FORTALEZA-CE**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-graduação em Odontologia, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Odontologia. Área de Concentração: Clínica Odontológica.

Nota: _____.

Aprovada em ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Fabricio Bitu Sousa (Orientador)

Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Mário Rogerio Lima Mota

Universidade Federal do Ceará-UFC

Prof. Dr. Lucio Mitsuo Kurita

Universidade de Fortaleza - UNIFOR

Àquele que nunca desistiu e que me ensinou
que quem tenta consegue. Com todo o meu
amor e saudade.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Kika e Chyill, por sempre acreditarem em mim, e pelo apoio incondicional em todos os momentos da minha vida. Amo vocês!

Ao meu marido, amigo e amor Rafael, por toda felicidade construída nesses cinco anos e por não me deixar desistir nunca.

À Luciana e ao Paulo, pelo exemplo de luta e pelo carinho e cuidado em todos esses anos

À Juliana e ao Deda, por sempre estarem disponíveis nos momentos mais difíceis e por me ajudarem a enfrentar a vida.

À Lika e ao Bruno, por me mostrarem o lado mais leve da vida.

À Ana, por me entender tão bem, sempre!

Aos meus sobrinhos, Paulo, Eduardo, Rodrigo e João Pedro, por serem meu refúgio e minha felicidade em todos os momentos e por me permitirem ser criança sempre!

Às famílias Galvão e Matos Brito, por fazerem parte do que eu sou hoje.

À família Lima Verde, pelo acolhimento e confiança depositada em mim em todo esse tempo. Em especial aos meus sogros Cecília e Eduardo, exemplo de cumplicidade e amor.

Ao Dr. Fabricio Bitu, pela amizade e por acreditar que juntos podemos fazer a diferença.

Ao Dr. Renato Maia, pelo exemplo de profissional e de amor a profissão e por me tornar uma dentista melhor.

Ao Dr. Marcelo Esmeraldo, por me mostrar que tratar pacientes é muito mais que tratar doença, e pela disponibilidade e ajuda fundamental durante toda essa pesquisa.

À Dra. Ana Paula, pelo exemplo de dedicação a profissão e a universidade

Às amigas do Colégio Batista, Ana Paola, Carina e Isabela, por entenderem a minha ausência e por me receberem de volta como se eu nunca tivesse ido.

Aos meus amigos do mestrado, Diego, Isabela, João Paulo, Fabio, Tacio, Ivo e Saulo por tornarem essa etapa mais prazerosa e pelos momentos de descontração durante esse dois ano.

À Soninha, pela paciência e ajuda no dia a dia da clinica de estomatologia. Peça fundamental para nosso crescimento.

À FUNCAP, pelo suporte financeiro dado à realização desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: O câncer de boca é o sexto câncer mais comum no mundo e tem o tipo histológico carcinoma de células escamosas como o mais prevalente, representando 90 – 95% de todos os tumores de cavidade oral. Acomete prioritariamente homens de meia idade e tem como fatores de risco o fumo, o álcool, a radiação ultravioleta e o papiloma vírus humano (HPV). A detecção dessa neoplasia em estádios avançados ainda é comum, o que dificulta o tratamento e diminui o índice de sobrevida. A quimiorradiação tem sido utilizada como opção de tratamento dos tumores irresecáveis, na tentativa de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida e de morte desses pacientes. **Métodos:** Avaliação de prontuários de pacientes com carcinoma de células escamosas irresecável do período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008, oriundos de dois centros de referência no tratamento desses pacientes. As variáveis coletadas e analisadas foram sexo, idade, ocupação, localização anatômica das lesões, grau de diferenciação histológica, estadiamento, fatores de risco associados, tratamento realizado e sobrevida. **Resultados:** No período avaliado, foram analisados 52 prontuários. O sexo masculino foi o mais acometido, com proporção homem:mulher de 1,8:1. Não foram encontrados pacientes abaixo dos trinta anos, com a faixa etária de 41 – 70 anos sendo a mais acometida. Assoalho bucal, borda lateral de língua e trígono retromolar foram as localizações mais acometidas. Apenas 1 paciente não tinha fatores de risco associados, sendo o fumo exclusivo e sua associação com o álcool os encontrados. Houve uma prevalência de pacientes com lesão no estágio 4 (50 pacientes) e o com a variável histológica do tipo moderadamente diferenciado. O tratamento mais utilizado foi a associação da radioterapia com a quimioterapia. **Conclusão:** Os dados epidemiológicos corroboram com a literatura, que mostra uma maior prevalência do câncer de boca em homens de meia idade, sendo o fumo o principal fator de risco. O fato de grande parte desses pacientes serem economicamente ativos mostra a importância da detecção precoce, pois em estádios avançados temos um menor índice de sobrevida e uma maior dificuldade da reintegração dessas pessoas na sociedade. A quimiorradiação é uma evolução no tratamento desses tumores, possibilitando uma melhor qualidade de vida e de morte e o controle loco-regional da doença.

Palavras chave: Neoplasias Bucais, Carcinoma de Células Escamosas, Boca, Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: Worldwide, oral cancer is the sixth more common cancer, the squamous cell carcinoma is the most prevalent histological type, representing 90-95% of all oral cavity malignant tumors. It occurs mainly in mild age males, and presents risk factors such as, tobacco, alcohol, U.V. radiation and human papiloma virus (HPV). It's still common the diagnosis of Oral Squamous Cells Carcinoma (OSCC) in advanced stages, difficulting treatment and reducing survival rates. In order to increase survival rates and give a better quality of life and death, chemoradiation has been used in unresectable OSCC. **Methods:** Medical records of patients with unresectable oral cancer, from January 2004 to December 2008, attended in two states' reference center were assessed. Collected variables were gender, age, occupation, anatomical site of lesion, histological grade, treatment performed and survival. **Results:** In analyzed period, fifty two medical records were assessed. Male were the most affected, with a 1,8:1 male:female ratio. There was a peak of incidence in fifth to seventh decades of life, and there wasn't found patients under the fourth decade of life. Floor of mouth, tongue and retromolar area was the most prevalent anatomical locations. Only one patient wasn't associated with risk factors, tobacco or tobacco and alcohol were the associated risk factors found. There was a high prevalence of stage 4 OSCC (50 patients), and chemoradiation was the most used treatment. **Conclusion:** As shown in literature, the epidemiological data found in this study presents a higher prevalence of oral cancer among mild age males, with tobacco being the main risk factor. The fact that most patients are economically active shows the importance of early diagnosis, as advanced stages diagnosis reduces survival rates and difficults the reinsertion of these people in society. Chemoradiation is an evolution in treatment of such tumors, achieving a better quality of life and death and a loco regional control of disease.

Key words: Oral Neoplasms; Esquamous Cell Carcinoma; Mouth; Epidemiology

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de boca irresecável, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.....34

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 Classificação TNM, INCA 2004	18
TABELA 2 Classificação por estádios, INCA 2004	19
TABELA 3 Distribuição dos pacientes, com CEC de boca irressecável, por faixa etária relacionada ao sexo, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.	31
TABELA 4 Distribuição dos casos de CEC de boca irressecável de acordo com a localização da lesão primária, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.	31
TABELA 5 Descrição dos Graus de Estadiamento Clínico das lesões primárias de CEC de boca irressecável, segundo, Classificação de Tumores Malignos, 6 ^a edição, INCA 2004, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009	32
TABELA 6 Distribuição das lesões de CEC de boca irressecável, de acordo com seu grau histopatológico, segundo classificação OMS, 2005, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.....	32
TABELA 7 Demonstrativo dos tipos de terapêuticas utilizadas nos casos de CEC de boca irressecável da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.....	33
TABELA 8 Prevalência dos fatores de risco encontrados nos casos de pacientes com CEC de boca irressecável, distribuídos em relação ao sexo e total, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CE	Ceará
CDDP	Cisplatina
CEC	Carcinoma de Células Escamosas
CEOs	Centro de Especialidades Odontológicas
cGy	Centigray
CRIO	Centro Regional Integrado de Oncologia
Gy	Gray
HPV	Papiloma Vírus Humano
INCA	Instituto Nacional do Câncer
mg/m ²	Miligrama por metro quadrado
OMS	Organização Mundial de Saúde
OSCC	Carcinoma de células escamosas orais
PCR	Reação Polimerásica em Cadeia
PSF	Programa de Saúde da Família
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNIFOR	Universidade de Fortaleza

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. PROPOSIÇÃO	20
3. CAPÍTULOS	21
3.1. Capítulo 1	22
CÂNCER DE BOCA IRRESECÁVEL: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ/BRASIL	22
4. DISCUSSÃO GERAL	44
5. CONCLUSÃO GERAL	49
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

1. INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), câncer é um termo genérico para um largo número de doenças que podem afetar qualquer parte do corpo. Outros termos utilizados para definir essas doenças são neoplasmas e tumores malignos. Cânceres se iniciam através de um crescimento rápido e desordenado de células, que podem invadir tecidos adjacentes e migrar para outros órgãos, processo esse conhecido como metástase. A ocorrência de metástases é a principal causa de morte por câncer.

Em 2007, ocorreram 7,4 milhões de mortes por câncer no mundo, o que representa 13% de todas as mortes mundiais. Aproximadamente 72% desses óbitos ocorreram em países em desenvolvimentos e países subdesenvolvidos, sendo que 30% poderiam ter sido evitadas, se fatores de risco como fumo, dieta e infecções fossem melhor controlados. A estimativa para o ano de 2030 é que 12 milhões de pessoas morram por essa causa em todo mundo (OMS, 2006).

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), as estimativas para o biênio 2008-2009 apontam a ocorrência de 466.730 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele, do tipo não melanoma, foram os cânceres de próstata e de pulmão, no sexo masculino, e os de mama e colo de útero, no sexo feminino, acompanhando o mesmo perfil da magnitude observada no mundo. O câncer de boca foi a quinta neoplasia maligna mais comum no sexo masculino e a sexta no sexo feminino, sendo sua incidência em homens duas vezes maior que em mulheres (INCA, 2007).

A alta incidência de câncer de boca e orofaringe em países desenvolvidos e seu aumento em países em desenvolvimento estão relacionados com o envelhecimento da população e com a maior exposição aos fatores de risco associados (Stewart, 2003). Isso ocorre, pois 90% dos cânceres de boca e orofaringe são do tipo Carcinoma Espino Celular (CEC) (Barnes *et al*, 2005), nos quais temos o fumo e o álcool atuando como agentes iniciadores e promotores, respectivamente, e tendo um efeito sinérgico quando associados (Reibel, 2003).

No Brasil, inquérito domiciliar realizado pelo INCA em 2002-2003, com 15 capitais brasileiras, demonstrou que aproximadamente 18% das pessoas entrevistadas eram fumantes regulares e que havia uma maior prevalência nas regiões sul e sudeste. Em Fortaleza, 18,4% dos entrevistados eram fumantes. Pacientes fumantes têm 5 a 9 vezes mais chances de desenvolver câncer de boca que os não fumantes, e esse risco aumenta para 17 vezes em fumantes pesados (aqueles que fumam mais de 80 cigarros por dia) (Sanderson, 1992,

Warnakulasuryia, 1992). Dos pacientes diagnosticados com câncer de cabeça e pescoço, 26 – 61% continuam com o hábito do cigarro (Ostroff *et al*, 1995), apresentando um alto risco de desenvolver uma segunda neoplasia relacionada ao tabaco (Brockstein e Masters, 2004) e diminuindo a resposta ao tratamento (Browman *et al*, 2001). Porém se o paciente parar de fumar, o risco diminui gradualmente e em 10 anos será o mesmo que em pacientes não fumantes (Brockstein e Masters, 2004).

Aproximadamente 75% das neoplasias de cavidade oral possuem o fumo e sua associação com o álcool como fatores de risco, pois o etanol facilita o efeito carcinogênico do tabaco. Indivíduos que consomem a dose de 20g de álcool por dia e são não fumantes não possuem maior risco, que a população geral, de desenvolver câncer (Lewin *et al*, 1998).

Outro importante fator, principalmente para câncer de lábio, é a radiação solar. A exposição cumulativa à radiação ultravioleta, inicia uma mudança no DNA das células epiteliais, levando à transformação maligna (Blomqvist *et al*, 1991). Esse tipo de lesão tem uma maior incidência em indivíduos que trabalham expostos ao sol e em moradores e trabalhadores rurais (Keller, 1970; Anderson, 1971; Doll, 1991).

Além desses fatores, estudos têm demonstrado que a infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) também é um fator de risco para o desenvolvimento de câncer oral (Brizel, 1998). A presença em cavidade oral dos tipos anogenitais, HPV 16 e 18, poderia significar a transmissão sexual, o que tornaria esse vírus um importante co-fator para o câncer oral assim como é considerado para o de colo uterino (Syrjanen, 1987; Palefsk, 1995; Miller, 2001). Sugerman *et al* (1997) demonstraram que o HPV 16 foi detectado em 22% dos carcinomas orais estudados e o HPV 18 em 14% dos casos. Em um estudo com 253 espécimes de CEC de cabeça e pescoço, o HPV foi encontrado, através da realização do PCR, em 25% da amostra, com o subtipo 16 presente em 90% (Gillison *et al*, 2000).

Anatomicamente, a cavidade oral, segundo a OMS, estende-se dos lábios até a prega palatoglossal, sendo limitada inferiormente pelo assoalho bucal e língua e superiormente pelo palato duro. O CEC de boca é um neoplasma epitelial invasivo, com vários graus de diferenciação escamosa, que pode acometer quaisquer dos locais acima citados. É mais prevalente em homens de meia idade, tendo uma proporção homem:mulher de 2:1 (Ries *et al.*, 1991; Swango, 1996; Neville *et al.*, 2002). Porém, sua ocorrência em pacientes jovens tem sido documentada com maior frequência (Chen *et al.*, 1990; Schantz *et al.*, 2002), assim como a diminuição da relação entre os sexos, provavelmente pela maior exposição do sexo feminino aos fatores de risco no mundo moderno (Chen *et al.*, 1990; Silverman, 1998).

Ao contrário de algumas neoplasias malignas que só se tornam perceptíveis ao atingir grandes extensões, inclusive com o envolvimento de órgãos adjacentes e à distância, o câncer oral pode ser detectado, na maioria das vezes, em sua forma inicial, facilitando o tratamento, além de contribuir para um melhor prognóstico e sobrevida dos pacientes (Genovese *et al.*, 1997).

O carcinoma de células escamosas é comumente precedido por lesões pré-malignas clinicamente identificáveis. Essas lesões podem ser brancas ou vermelhas, denominadas leucoplasias e eritroplasias, respectivamente (Neville *et al.*, 2008). Alguns autores têm demonstrado que o risco de transformação maligna das leucoplasias varia de 1,3 a 47%, já as eritroplasias possuem um maior risco de transformação, com 91% das lesões, apresentando displasia epitelial grave (Lumerman *et al.*, 1995, Mishira *et al.*, 2005).

Segundo a OMS, leucoplasia é uma mancha branca que não pode ser caracterizada clinicamente ou patologicamente, como qualquer outra doença. A prevalência de leucoplasia varia de 1,1 a 11,7%, e 25 a 97% quando os pacientes com esse diagnóstico são fumantes. A incidência de CEC em pacientes com leucoplasia é de aproximadamente 31%, enquanto a regressão espontânea ocorre em menos de 10% dos casos (Lee *et al.*, 2000). A eritroplasia é uma lesão com epitélio atrófico, associado com inflamação submucosa e telangiectasia, o que lhe confere a coloração avermelhada. Ao contrário da leucoplasia, é uma lesão com alta incidência de transformação maligna (Brockstein e Masters, 2004).

Ao se diagnosticar uma lesão maligna, os objetivos principais do profissional são a avaliação do prognóstico e a decisão do melhor tratamento a ser utilizado no caso em questão. Diferentes estudos demonstraram que o atraso no diagnóstico pode estar relacionado aos pacientes, profissionais ou ambos, e fatores sociais e culturais podem ser atribuídos. A detecção precoce, seja de lesões pré-malignas ou de CEC inicial, determina o melhor prognóstico para o paciente, diminuindo o sofrimento por perda de funções e mutilações (Wildt, 1995; Kerdpon, 2001).

Para isso, a determinação da extensão da lesão é fundamental, por ser um reflexo da taxa de crescimento e do tipo do tumor. O sistema TNM trabalha prioritariamente com a classificação por extensão anatômica da doença, determinada clinicamente (INCA, 2004).

Esse sistema tem por base a avaliação de três componentes: T determina a extensão do tumor primário, N, a ausência ou presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais e M, a ausência ou presença de metástases à distância. A adição de números a esses componentes indica a extensão da doença maligna, e assim temos: T de 0 - 4, N de 0 - 3 e M de 0 - 1. (Tabela 1)

Com essa classificação, conseguimos uma descrição razoavelmente precisa da aparente extensão anatômica da doença. Porém, para a tabulação de dados, torna-se necessário condensar ainda mais essas categorias, indo de 24 categorias TNM para quatro estádios TNM. Em um mesmo estágio, temos um grupo razoavelmente homogêneo de doenças, com valores de prognóstico e sobrevida semelhantes (Tabela 2) (INCA, 2004).

O padrão de crescimento do CEC apresenta um comportamento relativamente previsível. Lesões em lábio inferior possuem uma tendência a crescimento superficial seguida de invasão profunda. As lesões de assoalho, assim como as de palato duro, apresentam invasão profunda apenas em estágios avançados. Já as lesões em língua invadem precocemente os músculos intrínsecos linguais (Barnes *et al.*, 2005). Ao diagnosticarmos lesões nos estádios 3 ou 4, estamos diante de um paciente com doença agressiva e com apenas 30 a 35% de chance de cura (Cooper *et al.*, 1996; Pignon *et al.*, 2000; Greene *et al.*, 2002; Adelstein *et al.*, 2003). De acordo com a Sociedade Americana de Câncer, o índice de sobrevida de 5 anos reduz-se de 59% para carcinoma menores que 1,5 cm, para 17% naqueles maiores de 3 cm.

O CEC apresenta um comportamento agressivo, e cerca de 50% dos pacientes apresentam envolvimento de linfonodos ou metástases à distância no momento do diagnóstico (Christian, 2002). Ele tende a espalhar-se primeiramente para os linfonodos que drenam a região superior do pescoço, como os submentonianos, os submandibulares e os jugulodigástricos (Barnes *et al.*, 2005). A presença de metástase em linfonodo cervical diminui em 50% a chance de controle da doença, quando comparado a pacientes sem envolvimento nodal (Shah *et al.*, 1995).

Os fatores que afetam a escolha do tratamento estão relacionados ao tumor e ao paciente. O fato de funções cruciais para o ser humano, tais como a alimentação, a respiração e a fala, dependerem das estruturas presentes nas regiões de cabeça e pescoço torna a escolha da terapêutica a ser utilizada um desafio ainda maior (Brockstein e Masters, 2004). A cirurgia ainda é a modalidade mais bem estabelecida para o tratamento inicial e com finalidade curativa para a maioria dos CEC de boca. Porém, é necessária a avaliação da localização, do tamanho, da infiltração dos tecidos e da proximidade do tumor com o osso adjacente (Vaughan, 2009). Além disso, a presença de comorbidades avançadas tem-se mostrado associada à alta incidência de complicações severas relacionadas ao tratamento (Singh *et al.*, 1998; Borggreven *et al.*, 2003) e com a diminuição da qualidade de vida após o tratamento (Terrell *et al.*, 2004). Nesses casos, a escolha de terapêuticas menos agressivas se faz necessária (Gourin *et al.*, 2005).

Tumores nos estádios 1 e 2 são curáveis em 60 – 95% dos pacientes. CEC de cavidade oral inicial pode ser tratado tanto com cirurgia como com radioterapia, porém tem-se uma preferência pela cirurgia, por ser um tratamento mais rápido, não depender da cooperação do paciente e pelos efeitos adversos que a radioterapia possui, como a mucosite e a xerostomia. Para os tumores maiores, nos estádios 3 ou 4, tem-se a terapia combinada, cirurgia e radioterapia, como primeira escolha (Brockstein e Masters, 2004)

Porém, alguns tumores nos estádios 3 e 4 são irrecutíveis, seja pela invasão de órgãos vitais, seja pela impossibilidade de reconstrução facial (Agarwala *et al.*, 2007). Então, no início dos anos 80, iniciou-se uma série de pesquisas para a avaliação da associação da radio e quimioterapia para o tratamento desses tumores (Brockstein e Masters, 2004). Essa associação pode aumentar de 8 – 11% o índice de sobrevida de 5 anos (Pignon *et al.*, 2000; Browman *et al.*, 2001).

Inicialmente, estudos utilizaram apenas um agente quimioterápico em combinação com a radioterapia. Porém a utilização de múltiplos quimioterápicos demonstrou-se mais eficaz para o aumento do índice de sobrevida (Pignon *et al.*, 2000). As drogas mais utilizadas são os derivados da platina, como cisplatina e carboplatina (Bourhis *et al.*, 2004; Rosenthal *et al.*, 2004; Medina *et al.*, 2006). A radioterapia hiperfracionada também tem sido utilizada em associação com a quimioterapia, como uma opção de sucesso no tratamento dessas lesões (Benasso *et al.*, 1997; Medina *et al.*, 2006; Castro Jr *et al.*, 2007; Agarwala *et al.*, 2007; Mesía *et al.*, 2008).

Este trabalho propõe-se a estabelecer um perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com câncer de boca fora de possibilidade de cura cirúrgica, atendidos na Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza e no Centro Regional Integrado de Oncologia – CRIO.

Tabela 1 Classificação TNM, INCA 2004

Lábio e Cavidade Oral	
Tx	O tumor primário não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor \geq 2 cm
T2	Tumor > 2 até 4 cm
T3	Tumor > 4 cm
T4a	Lábio: invade cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca e pele Cavidade Oral: invade cortical óssea, músculos profundos extrínsecos da língua, seios maxilares e pele
T4b	Espaço mastigador, lâminas pterigóides, base do crânio, artéria carótida interna
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de metastases em linfonodos regionais
N1	Homolateral, único, \leq 3cm
N2	a) Homolateral único, > 3 até 6 cm b) Homolateral, múltiplo, \leq 6 cm c) Bilateral, contralateral, \leq 6 cm
N3	> 6 cm
MX	Presença de metastases à distância não pode ser avaliada
M0	Ausência de metastases à distância
M1	Metástase à distância

Fonte: INCA, TNM classificação de tumores malignos, 6 edição, 2004

Tabela 2. Grupamento por estádios, INCA 2004

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio 1	T1	N0	M0
Estadio 2	T2	N0	M0
Estadio 3	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estadio 4 A	T1, T2, T3	N2	M0
	T4A	N0, N1, N2	M0
Estadio 4 B	Qualquer T	N3	M0
	T4B	Qualquer N	M0
Estadio 4 C	Qualquer T	Qualquer N	M1

Fonte: INCA, TNM classificação de tumores malignos, 6 edição, 2004

2. PROPOSIÇÃO

Este trabalho teve como objetivos:

2.1. Objetivo Geral

Estabelecer perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com carcinoma de células escamosas irressecável da Santa Casa de Misericórdia de Fortaleza e no Centro Regional Integrado de Oncologia – CRIO.

2.2 Objetivos Específicos

- Analisar os dados quanto às variáveis: sexo, idade, profissão, localização anatômica das lesões, grau de diferenciação histológica, estadiamento, fatores de risco associados, tratamento realizado e sobrevida;
- Relacionar dados de sobrevida com tratamento realizado

3. CAPÍTULOS

Esta dissertação está baseada no Artigo 46 do Regimento Interno do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Federal do Ceará, que regulamenta o formato alternativo para dissertações de Mestrado e teses de Doutorado e permite a inserção de artigos científicos de autoria ou co-autoria do candidato. O projeto de pesquisa deste trabalho foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará, tendo sido aprovado sob protocolo nº 105/09. Assim sendo, esta dissertação é composta de um capítulo, contendo artigo submetido para publicação em revista científica ou em fase de redação, conforme descrito abaixo:

- **Capítulo 1**

- CÂNCER DE BOCA IRRESECÁVEL: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ/BRASIL
- Este artigo será submetido à publicação no periódico Caderno de Saúde Pública.

3.1. CAPÍTULO 1

CÂNCER DE BOCA IRRESECÁVEL: ESTUDO CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE DOIS CENTROS DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ/BRASIL

Introdução: O câncer de boca, representado principalmente pelo carcinoma de células escamosas, é o sexto câncer mais comum no mundo, acometendo prioritariamente homens de meia idade. Apesar da detecção precoce dos tumores de boca ser possível com exame cuidadoso e rotineiro da cavidade oral, a detecção da doença em estágios avançados ainda é comum, necessitando de um tratamento muitas vezes mutilador e diminuindo o índice de sobrevida dos pacientes. Nos casos de tumores irressecáveis, a combinação de radioterapia com quimioterapia tem sido utilizada no intuito de aumentar a sobrevida desses pacientes, associado com uma melhoria da qualidade de vida.**Métodos:** Prontuários de pacientes com câncer de boca irressecáveis, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008, de 2 centros de referência estaduais, foram analisados. As variáveis coletadas foram sexo, idade, localização anatômica das lesões, grau de diferenciação histológica, estadiamento, fatores de risco associados, tratamento realizado e sobrevida.**Resultados:** No período referido foram analisados 52 prontuários. O sexo masculino foi o mais acometido, com proporção homem:mulher de 1,8:1. Foi encontrada uma maior concentração de pacientes na faixa etária de 41 a 70 anos. Houve um predomínio de pacientes do interior do estado (75%). Do total de pacientes, 50 possuíam lesões no estágio 4 e a localização mais acometida foi o assoalho bucal. Em relação à diferenciação histológica, 67,31% dos pacientes tinham CECs moderadamente diferenciados. A terapêutica mais utilizada foi a combinação de radioterapia e quimioterapia. Apenas 1 paciente não possuía o fumo isolado e sua associação com o álcool como fatores de risco.**Conclusão:** O alto índice de diagnóstico tardio de CEC de boca ainda é uma realidade no estado do Ceará, principalmente em pacientes provenientes do interior. A realização de uma terapêutica com a associação de radioterapia e quimioterapia aumenta o índice de sobrevida desses pacientes, causando uma melhoria significativa da qualidade de vida e de morte.

Palavras chave: Neoplasias Bucais; Carcinoma de Células Escamosas; Boca; Epidemiologia

Abstract

Introduction: Worldwide, oral cancer, represented mainly by the oral squamous cell carcinoma (OSCC), is the sixth more common cancer, occurring mainly in middle age males. Although early diagnosis can be made through routine elaborate oral examination, the detection of mouth tumors in advanced stages still is common, leading to mutilating treatments and reducing survival rates. In unresectable tumors, chemoradiation has been used to increase survival rates, associated with an improvement in life quality.

Methods: Medical records of patients with unresectable oral squamous cell carcinoma, from January 2004 to December 2008, attended in two states' reference center were assessed. Collected variables were gender, age, anatomical site of lesion, histological grade, treatment performed and survival.

Results: In analyzed period, fifty two medical records were assessed. Male were the most affected, with a 1,8:1 male:female ratio, and a peak of incidence in fifth and sixth decade of life. There was a prevalence of patients from the interior of the state (75%). From all patients, 50 presented stage 4 oral squamous cell carcinoma, and the most frequent site was floor of mouth. Regarding histological grade, 67,31% of patients presented with moderately differentiated oral squamous cell carcinoma. The most used therapy was the chemoradiation. Only one patient wasn't associated with risk factors, such as tobacco and/or alcohol user.

Conclusion: The late OSCC diagnosis is still a reality in Ceará, particularly in patients from the state's interior. Treatment using chemoradiation increases survival rates, giving a better quality of life and death for patients.

Key words: Oral Neoplasms; Esquamous Cell Carcinoma; Mouth; Epidemiology

3.1.1 Introdução

Câncer é um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células, podendo espalhar-se por várias regiões do corpo (INCA, 2004). O Instituto Nacional do Câncer – INCA estimou que no biênio 2008-2009 teríamos, em todo o Brasil, 466.730 novos casos de câncer/ano, sendo que desses, 14.160 seriam de cavidade oral.

O câncer de boca é o sexto câncer mais comum no mundo, com 390.000 novos casos/ano (Paking *et al.*, 2001). No Brasil, é a quinta neoplasia maligna mais comum no sexo masculino e a sexta no sexo feminino, sendo sua incidência em homens 2 vezes maior que em mulheres (INCA). Ele engloba neoplasias com diferentes etiologias e histopatológicos, porém 90 a 95% desses cânceres são do tipo Carcinoma Espinocelular (Biazevic *et al.*, 2006). Em relação à localização anatômica, língua, assoalho e lábio são os sítios mais comuns (Osterne, 2009), porém, palato mole e palato duro, gengiva e mucosa jugal também são acometidos (Biazevic *et al.*, 2006).

Apesar da detecção precoce dos tumores de boca ser possível com exame cuidadoso e rotineiro da cavidade oral, a detecção da doença em estágios avançados ainda é comum. Tamanho do tumor e envolvimento dos linfonodos regionais e metástase são dados importantes para a avaliação do tratamento e para o prognóstico do paciente (Damm *et al.*, 1998; Nagpal *et al.*, 2003).

Câncer de boca fora de possibilidade de cura cirúrgica compreende um grupo heterogêneo de pacientes os quais possuem a doença nos estádios 3 e 4 (Pignon *et al.*, 2000; Adelstein *et al.*, 2003), e a realização de tratamento cirúrgico está contra indicado devido à presença de invasão da carótida, base do crânio, fáschia prevertebral ou espinha cervical ou a impossibilidade de reconstrução funcional (Agarwala *et al.*, 2007). Nesses pacientes, a

radioterapia isolada ou combinada com a quimioterapia são utilizadas no intuito diminuir o número de internações hospitalares e melhorar a qualidade de vida e de morte.

O objetivo deste estudo é determinar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com câncer bucal fora de possibilidade de cura cirúrgica e que foram indicados ao tratamento por quimioterapia e radioterapia, de forma combinada ou isolada, originados e tratados na Santa Casa de Misericórdia e no Centro Regional Integrado de Oncologia – CRIO, de Fortaleza – CE.

3.1.2 Metodologia

Trata-se de um trabalho observacional transversal com dados retrospectivos. Foi realizado um levantamento epidemiológico dos prontuários de pacientes com câncer bucal fora de possibilidade de cura cirúrgica e que foram indicados ao tratamento com quimioterapia e radioterapia, de forma combinada ou isolada, na Santa Casa de Misericórdia e no Centro Regional Integrado de Oncologia – CRIO, de Fortaleza – CE, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2008.

Os dados foram identificados a partir dos livros de registros e prontuários do Setor de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Integrado de Oncologia – CRIO de Fortaleza-Ce. Foi feita uma seleção dos pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de boca fora de possibilidade de cura cirúrgica. Foram considerados pacientes portadores de CEC de boca, aqueles que apresentaram CEC localizados na região de lábios até a prega palatoglossal, limitada inferiormente pelo assoalho bucal e língua, e superiormente pelo palato duro.

Foram também pesquisadas as seguintes variáveis: idade, sexo, localização anatômica acometida pela doença, estadiamento clínico, utilizando-se do sistema TNM, preconizado pelo Instituto Nacional do Câncer/INCA, 2004, grau de diferenciação histológica do tumor, seguindo a classificação preconizada pela OMS, 2005, terapêutica utilizada, presença ou não de fatores de risco como fumo e álcool e sobrevida desses pacientes.

Em alguns casos as variáveis fatores de risco e sobrevida não foram identificadas a partir dos prontuários, sendo necessário buscar informações desses pacientes através dos telefones para contato. Pacientes que tinham sido submetidos a tratamento cirúrgico prévio foram desconsiderados da amostra.

Para análise estatística da sobrevida relacionada com a terapêutica utilizada foi utilizado a tendência linear logarítmica através do programa XLSTAT versão 4.02, 2009. Os demais dados foram analisados através de estatística descritiva simples.

Esta pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética da Universidade Federal do Ceará, sob protocolo nº 105/09.

3.1.3 Resultados

No período estudado, foram analisados 52 prontuários de pacientes com câncer de boca fora de possibilidade de cura cirúrgica. A proporção homem:mulher encontrada foi de 1,8:1. Em relação à idade, não foi encontrado nenhum paciente abaixo dos 30 anos, com uma concentração maior nas faixas etárias de 41 a 70 anos e média de idade de 63,3(\pm 16,42) anos, sendo 79,4 (\pm 9,7) anos para o sexo feminino e 55,54 (\pm 12,94) anos para o masculino (tabela 3). Foi observada uma maior proporção de mulheres nas faixas etárias mais avançadas, com 82,35% das mulheres em idade acima dos 70 anos.

Em relação à profissão, houve um predomínio de agricultores, com 36,54% dos pacientes com essa ocupação. Aposentados (17,31%), domésticas (13,46%) e autônomos (7,69%) também foram citados. Houve um predomínio de pacientes economicamente ativos, com 82,69% dos pacientes exercendo algum tipo de profissão. A concentração de trabalhadores rurais é refletida na procedência. Foram encontrados 75% dos pacientes vindos do interior do estado do Ceará, onde a principal forma de sobrevivência é o trabalho no campo.

As localizações mais prevalentes foram assoalho bucal (26,92%), borda lateral de língua (25%), e trígono retromolar (21,15%), com uma prevalência no sexo masculino de língua e assoalho bucal, e no sexo feminino com prevalência de trígono retromolar (Tabela 4)

Para o estadiamento clínico da doença, foi utilizada a Classificação de Tumores Malignos (TNM), INCA 2004. De acordo com os dados, 96,15% dos pacientes foram diagnosticados com tumores no estágio 4, com 19 (36,54%) pacientes no estágio 4A e 31 (59,62%) pacientes no estágio 4B. Houve uma prevalência de lesões T4 (88%), não tendo sido encontradas lesões T2 e T1. O comprometimento nodal com metástases também foi avaliado, tendo sido encontrados 30,77% N0, 9,62% N1, 28,85% N2, 30,77% N3. Metástases à distância não foram encontradas. No sexo masculino houve uma prevalência de tumores

T4N3 (35,29%), mesmo tendo sido diagnosticados em idade mais precoce que no sexo feminino (Tabela 5).

A diferenciação histopatológica é apresentada na tabela 6. O grau histopatológico mais prevalente em ambos os sexos foi o moderadamente diferenciado, correspondendo a um total de 67,31% dos casos.

O tratamento mais prevalente foi radioterapia e quimioterapia de forma combinada, tendo sido aplicada em 29 pacientes (tabela 7). O protocolo mais utilizado (26 pacientes) foi a aplicação de 7000 cGy na lesão e 5000cGy nos linfonodos cervicais, combinado com a quimioterapia radiosensibilizante com cisplatina (CDDP). Outro protocolo utilizado foi a aplicação de Carboplatina (3) em combinação com a radioterapia, nos pacientes que possuíam alguma cardiopatia associada. Nos casos em que a radioterapia foi utilizada como única forma de tratamento, a dose de radiação foi a mesma utilizada quando aplicada em combinação com outras terapias. Apenas 5 (9,62%) pacientes não realizaram o tratamento indicado, tendo retornado para o interior antes mesmo de iniciar o protocolo.

Em relação à sobrevida, 35 pacientes possuíam acompanhamento. Desses, 26 foram a óbito, com uma média de intervalo entre o diagnóstico e o óbito de 10,6 ($\pm 17,43$) meses. Outros 9 pacientes, ainda estão em acompanhamento, com uma média de 2,77 ($\pm 1,41$) anos. Do total de pacientes com dados de sobrevida, 51,43% sobreviveram pelo menos 1 ano, 25,71% tiveram uma taxa de sobrevida de pelo menos 2 anos, 20% sobreviveram no mínimo 3 anos, 14,29% sobreviveram pelo menos 4 anos e 5,71% sobreviveram 5 anos (figura 1). Houve uma subnotificação desses dados, tanto pelo preenchimento incompleto dos prontuários, quanto pelo não comparecimento às consultas de retorno, e pela dificuldade de localização desses pacientes através do telefone de contato.

Quanto aos fatores de risco associados, 51 (98,08%) pacientes apresentavam algum fator de risco relacionado. Em relação aos dados sobre exposição a fatores de risco, 44,23%

relataram ser tabagistas exclusivos, 53,85% eram etilistas e tabagistas e 1,92% eram não tabagistas e não etilistas. Todos os homens possuíam o fumo ou a sua combinação com o álcool como fator de risco, e apenas uma mulher, que ainda se encontra em acompanhamento, não tinha o hábito do fumo e não consumia bebida alcoólica (tabela 8).

Tabela 3. Distribuição dos pacientes, com CEC de boca irressecável, por faixa etária relacionada ao sexo, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.

Faixa Etária	Masculino N(%)*	Feminino N(%)*	Total N(%)*
31 – 40	3 (8,57%)	0 (0%)	3 (5,77%)
41 – 50	12 (34,29%)	0 (0%)	12 (23,08%)
51 – 60	9 (25,71%)	0 (0%)	9 (17,31%)
61 – 70	6 (17,14%)	3 (17,65%)	9 (17,31%)
71 – 80	3 (8,57%)	4 (23,53%)	7 (13,46%)
81 – 90	2 (5,71%)	8 (47,06%)	10 (19,23%)
91 – 100	0 (0%)	2 (11,76%)	2 (3,85%)
Total	35 (100%)	17 (100%)	52 (100%)

*Dados apresentados em número (N) e porcentagem (%)

Tabela 4. Distribuição dos casos de CEC de boca irressecável de acordo com a localização da lesão primária relacionado ao sexo, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.

Localização	Masculino N(%)*	Feminino N(%)*	Total N(%)*
Assoalho	12 (34,29%)	2 (11,76%)	14 (26,92%)
Lingua	12 (34,29%)	1 (5,88%)	13 (25%)
Trígono Retromolar	5 (14,29%)	6 (35,29%)	11 (21,15%)
Rebordo Alveolar	2 (5,71%)	4 (23,53%)	6 (11,54%)
Mucosa Jugal	3 (8,57%)	2 (11,76%)	5 (9,62%)
Palato duro	0 (0%)	1 (5,88%)	1 (1,92%)
Labio	0 (0%)	1 (5,88%)	1 (1,92%)
Não Informado	1 (2,86%)	0 (0%)	1 (1,92%)
Total	35 (100%)	17 (100%)	52 (100%)

*Dados apresentados em número (N) e porcentagem (%)

Tabela 5. Descrição dos Graus de Estadiamento Clínico das lesões primárias de CEC de boca irrecável relacionado ao sexo, segundo, Classificação de Tumores Malignos, 6ª edição, INCA 2004, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.

Estadiamento	Masculino N(%)*	Feminino N(%)*	Total N(%)*
T3N0M0	0 (0%)	2 (11,76%)	2(3,85%)
T3N1M0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
T3N2M0	1 (2,86%)	0 (0%)	1 (1,92%)
T3N3M0	3 (8,57%)	1 (5,88%)	4 (7,69%)
T4N0M0	8 (22,86%)	6 (35,29%)	14 (26,92%)
T4N1M0	1 (2,86%)	4 (23,53%)	5 (9,62%)
T4N2M0	10 (28,57%)	4 (23,53%)	14 (26,92%)
T4N3M0	12 (34,29%)	0 (0%)	12 (23,08%)
Total	35 (100%)	17 (100%)	52 (100%)

*Dados apresentados em número (N) e porcentagem (%)

Tabela 6. Distribuição das lesões de CEC de boca irrecável, de acordo com seu grau histopatológico relacionado ao sexo, segundo classificação OMS, 2005, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.

Histopatológico	Masculino N(%)*	Feminino N(%)*	Total N(%)*
Pouco diferenciado	0 (0%)	2 (11,76%)	2 (3,85%)
Moderadamente Diferenciado	23 (65,71%)	12 (70,59%)	35 (67,31%)
Bem diferenciado	7 (20%)	2 (11,76%)	9 (17,31%)
Não Informado	5 (14,29%)	1 (5,88%)	6 (11,54%)
Total	35 (100%)	17 (100%)	52 (100%)

*Dados apresentados em número (N) e porcentagem (%)

Tabela 7. Demonstrativo dos tipos de terapêuticas utilizadas nos casos de CEC de boca irresecável da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.

Tratamento	Masculino N(%)*	Feminino N(%)*	Total N(%)*
Radioterapia isolada	9 (25,71%)	9 (52,94%)	18 (34,62%)
Radio e quimioterapia combinada	23 (65,71%)	6 (35,29%)	29 (55,77%)
Não realizou tratamento	3 (8,57%)	2 (11,76%)	5 (9,62%)
Total	35(100%)	17(100%)	52 (100%)

*Dados apresentados em número (N) e porcentagem (%)

Tabela 8. Prevalência dos fatores de risco encontrados nos casos de pacientes com CEC de boca irresecável, distribuídos em relação ao sexo e total, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009.

Fatores de risco	Masculino N(%)*	Feminino N(%)*	Total N(%)*
Fumo	10 (28,57%)	13 (76,47%)	23 (44,23%)
Alcool e Fumo	25 (71,43%)	3 (17,65%)	28 (53,85%)
Nenhum	0 (0%)	1 (5,88%)	1 (1,92%)
Total	35 (100%)	17 (100%)	52 (100%)

*Dados apresentados em número (N) e porcentagem (%)

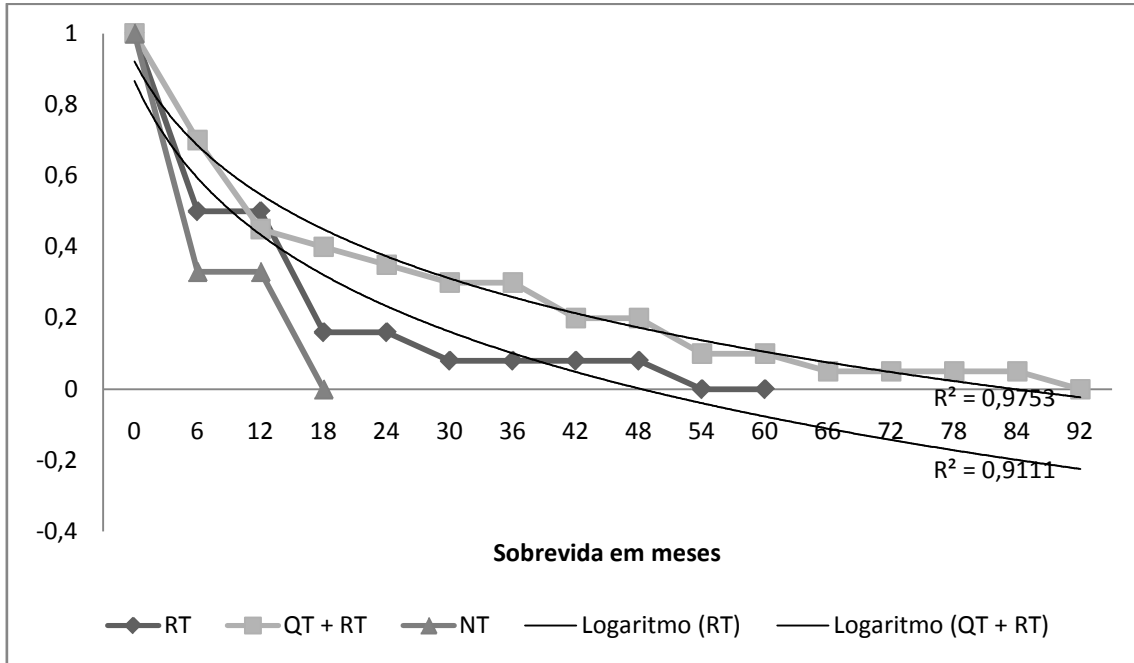


Figura 1. Curva de sobrevida dos pacientes com câncer de boca irresecável, da Santa Casa de Misericórdia e do Centro Regional Integrado de Oncologia Fortaleza – Ce, 2009
 RT = pacientes tratados por radioterapia isolada; QT+RT= Pacientes tratados com a combinação de radioterapia e quimioterapia; NT= pacientes não tratados; $R^2 = R$ quadrado.

3.1.4 Discussão

Carcinoma espinocelular de cavidade oral fora de possibilidade de cura cirúrgica compreende tumores em estádios 3 e 4 (Benasso *et al.*, 1997; Airoidi *et al.*, 2004; Medina *et al.*, 2006) onde ocorre a invasão de áreas nobres pelo tumor ou metástases cervicais, como carótida, base do crânio, fáscia pré vertebral ou espinha cervical, há a impossibilidade de reconstrução funcional após a cirurgia de remoção do tumor e em pacientes sem condições clínicas para serem submetidos a cirurgia (Argawala *et al.*, 2007). No presente estudo, em um período de 5 anos, foram avaliados 52 prontuários de pacientes com CEC de boca irressecável. Outros trabalhos apresentaram metodologias semelhantes, Benasso *et al.* (1997) avaliaram, em um período de 7 anos, 227 pacientes com câncer irressecável de cabeça e pescoço, dos quais 18 em cavidade oral. Medina *et al.* (2006) e Argawala *et al.* (2007) avaliaram pacientes com CEC de cabeça e pescoço em um período de 2 e 5 anos respectivamente. No primeiro 17 pacientes apresentavam lesão em cavidade oral, e apenas 2 pacientes no segundo estudo.

Mesmo a boca sendo um local de fácil acesso pelos profissionais de saúde, o diagnóstico tardio de neoplasias de cavidade oral ainda é uma realidade. Quanto mais tardia a detecção, maior o impacto da doença na vida do indivíduo. A dificuldade da fala, deglutição e as alterações físicas, causadas tanto pelo tumor como pelo tratamento realizado, irão influenciar diretamente no convívio social do paciente, dificultando, também, o retorno às atividades profissionais.

No presente estudo 82,69% dos pacientes exerciam algum tipo de profissão, sendo 36,54% agricultores, o que pode ser explicado pelo fato de que a procedência da maioria era o interior do estado. No Ceará, assim como em outras regiões do nordeste, a agricultura e a pesca são importantes meios de sobrevivência. As duas profissões estão fortemente relacionadas com o uso de tabaco e exposição solar, fatores de risco comprovados para o

câncer bucal. O fato de que essas populações têm uma maior dificuldade de acesso a informações sobre prevenções de doenças e também ao sistema único de saúde explica o diagnóstico tardio. Portanto, se mostra necessário uma maior interiorização de campanhas de prevenções e também a abertura de centros odontológicos especializados para que o encaminhamento destes pacientes seja mais rápido e efetivo.

Nosso estudo demonstrou que as localizações mais freqüentes são assoalho bucal (26,92%), borda lateral de língua (25%) e trígono retromolar (21,15%). Outros autores brasileiros (Perussi *et al.*, 2003; Dedivitis *et al.*, 2004; Losi-Guembarovski *et al.*, 2009), que estudaram epidemiologia do câncer de boca de uma forma geral, também demonstraram uma maior prevalência do tumor nestes locais.

Por serem áreas mais posteriores, fica claro a necessidade de exame clínico cuidadoso, com a realização de palpação intra e extra oral, remoção de próteses removíveis, verificação de linfonodos regionais e se necessário, a utilização de anestésico tópico para visualização de palato mole e base de língua em todas as consultas mesmo que a queixa principal do paciente não seja nessas topografias. Em caso de pacientes com fatores de risco associados o exame deve ser sistemático, e indivíduos com lesões suspeitas devem ser encaminhados a consultas especializadas em centro de referência, para que os devidos cuidados sejam tomados (INCA, 2006).

No momento do exame clínico e da suspeita de presença de lesão maligna, a descrição da mesma é importante para o planejamento do tratamento. No presente estudo, o estadiamento das lesões foi determinado de acordo com sistema TNM preconizado pelo INCA.

Assim como em outros relatos na literatura (Benasso *et al.*, 1997; Ackerstaff *et al.*, 2002; Gourin *et al.*, 2005; Aksu *et al.*, 2006; Agarwala *et al.*, 2007; Castro *et al.*, 2007) o estágio 4 foi o predominante com 50 pacientes. Estes pacientes, se diagnosticados em estágio

1 ou 2 poderiam ter uma chance de cura de até 95% (Brockstein e Masters, 2004), nesses estádios terão um pior prognóstico, com apenas 30 a 35% dos indivíduos atingindo a cura (Cooper *et al.*, 1996; Pignon *et al.*, 2000; Greene *et al.*, 2002; Adelstein *et al.*, 2003).

Em relação a metástases regionais nosso estudo demonstrou uma distribuição semelhante entre os estágios N0, N2 e N3, com 30,77%, 28,85% e 30,77% respectivamente. A presença de células cancerosas em linfonodas cervicais diminui em 50% a chance de controle da doença quando comparado a pacientes sem envolvimento nodal (Shah *et al.*, 1995). Aksu *et al.* (2006) avaliou 80 pacientes com câncer de língua, dos quais 19 eram irrissecáveis. A classificação predominante foi de tumores nos estágios T2 e N0, diferente de outros estudos que avaliaram câncer de cabeça e pescoço nos quais os estágios N2 e N3 prevaleceram em relação aos outros (Benasso *et al.*, 1997; Medina *et al.*, 2006; Agarwala *et al.*, 2007).

Outra forma de classificação destas lesões é de acordo com o seu grau de diferenciação histopatológica. Segundo critério utilizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) elas foram classificadas em pouco, moderadamente e bem diferenciadas. Assim como descrito pela OMS, neste estudo houve uma maior prevalência de lesões moderadamente diferenciadas, correspondendo a um total de 67,31% das lesões. O grau de diferenciação tem um valor prognóstico limitado quando comparado com o padrão de invasão. Aqueles com padrão expansivo estão associados com um melhor prognóstico, já os que possuem padrão infiltrativo têm um curso mais agressivo e sombrio (Barnes *et al.*, 2005).

O aumento da percepção da disfunção psicossocial e funcional resultante de extensos procedimentos cirúrgicos estimulou a busca por estratégias terapêuticas menos debilitantes para casos de câncer de cabeça e pescoço avançados. Foi então que o uso de quimioterapia associado a radioterapia foi introduzido como opção terapêutica para esses pacientes (Ares *et al.*, 1995). Uma meta-análise sobre o assunto demonstrou que a quimiorradiação aumenta em

8% a sobrevida de 5 anos e diminuiu em 19% o risco de morte quando comparado a radioterapia exclusiva (Bourhis *et al.*, 2004).

Em nosso estudo nenhum paciente foi submetido a tratamento cirúrgico. Em 55,77% foram utilizados a terapia combinada, 34,62% realizaram apenas a radioterapia e 9,62% não realizaram nenhum tipo de tratamento. O protocolo mais utilizado na terapia combinada (26 pacientes) foi a aplicação de 7000 cGy na lesão e 5000cGy nos linfonodos cervicais, distribuídos em 5 dias por semana com 1,8 a 2 Gy por dia, combinado com a quimioterapia radiosensibilizante com cisplatina (CDDP) na dosagem de 75mg/m². Outros autores (Benasso *et al.*, 1997; Ackerstaff *et al.*, 2002; Denis *et al.*, 2004; Aksu *et al.*, 2006; Medina *et al.*, 2006; Castro Jr *et al.*, 2007; Mesía *et al.*, 2008) também utilizaram a associação com a cisplatina no tratamento de cânceres de cabeça e pescoço tendo demonstrado melhora na resposta e sobrevida dos pacientes.

Dos dados catalogados, a terapia combinada se mostrou eficaz em relação a sobrevida de 5 anos, pois 10% dos pacientes que realizaram a terapêutica combinada atingiram esse patamar e o grupo de pacientes não tratados ou tratados apenas com radiação não tiveram esse resultado. Na sobrevida de 1 ano não houve diferença estatisticamente significante entre a terapia combinada e a radiação exclusiva. Cooper *et al.*, 2004 estudou 459 pacientes com câncer de cabeça e pescoço e avaliou o controle local da doença em dois grupos distintos. O primeiro, com a utilização de radioterapia exclusiva, teve 72% de controle local em um período de 2 anos, o segundo, com a utilização da quimiorradiação, teve 82% no mesmo período.

Outro importante fator no nosso estudo foi que a quase totalidade dos pacientes possuíam o hábito de fumar ou de forma isolada ou acompanhado pelo álcool. Outros estudos sobre câncer de cabeça e pescoço também apontam uma alta prevalência de fumantes e etilistas (Costa e Migliorati, 2001; Fernandes *et al.*, 2008; Walvekar *et al.*, 2009) reforçando

o fato de que há uma relação entre o aparecimento do câncer de boca e esse hábito. Portanto a realização de campanhas de prevenção para a conscientização da população sobre esta relação é de fundamental importância para o controle da doença.

Mais estudos em relação a epidemiologia e tratamento de pacientes com cânceres de cabeça e pescoço ainda são necessários. Com o nosso estudo verificamos que a terapia combinada irá agir de forma eficaz no aumento da sobrevivência do paciente e também diminuindo o número de internações para o controle da dor através da aplicação de morfina e melhorando a qualidade de vida e de morte desses pacientes. Além disso a alta prevalência de pacientes fumantes nos indica um caminho para que o controle da doença se torne mais eficaz. A conscientização da população sobre os danos causados pelo fumo e consequentemente a cessação do hábito de fumar irá agir diretamente nos índices de morte por doença relacionada ao tabaco, como o câncer.

3.1.5 Conclusão

Neste estudo verificamos que o CEC de boca irressecável tem as mesmas prevalências epidemiológicas que o câncer de boca. Encontramos um predomínio do sexo masculino com uma proporção de 1,8:1 e na faixa etária de 41 a 70 anos, não tendo sido encontrado nenhum paciente abaixo dos 30 anos. O estadiamento 4 foi predominante e o tratamento mais utilizado foi a quimiorradiação, tendo sido eficaz no aumento da sobrevida quando comparado com a radiação exclusiva, além de melhorar a qualidade de vida e morte desses pacientes, diminuindo a dor e o número de internações hospitalares. Um importante fator descrito foi que, a quase totalidade dos pacientes eram tabagistas exclusivos ou tinham este hábito associado com o etilismo. Além disso, a interiorização da doença ficou clara quando avaliado a procedência dos pacientes mostrando a importância da interiorização dos centros de saúde especializados.

3.1.6 Referências bibliográficas

Ackerstaff, A. H.; Tan, B.; Rasch, C. R. N.; Balm, A. J. M.; Keus, R. B.; Schornagel, J. H.; Hilgers, F. J. M. Quality-of-Life Assessment After Supradose Selective Intra-arterial Cisplatin and concomitant Radiation (RADPLAT) for Inoperable Stage IV Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 128, p. 1185-1190, 2002.

Adelstein, D. J.; Li, Y.; Adams, G. L.; Wagner, H Jr; Kish, J. A.; Ensley, J. F.; Schuller, D. E.; Forastiere, A. A. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. **J Clin Oncol**, v.21, p.92–98, 2003.

Agarwala, S. S.; Cano, E.; Heron, D. E.; Johnson, J.; Myers, E.; Sandulache, V.; Bahri, S.; Ferris, R.; Wang, Y.; Argiris, A. Long-term outcomes with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer. **Annals of Oncology**, v.18, p.1224–1229, 2007.

Airoldi, M.; Cattel, L.; Cortesina, G.; Giordano, C.; Pedani, F.; Recalenda, V.; Danova, M.; Gabriele, A. M.; Tagini, V.; Porta, C.; Bumma, C. Docetaxel, Carboplatin and Concomitant Radiotherapy for Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Am J Clin Oncol**, v.27, p.155–163, 2004.

Aksu, G.; Karadeniz, A.; Saynak, M.; Fayda, M.; Kadehçi, Z.; Kocaelli, H. Treatment results and prognostic factors in oral tongue cancer: analysis of 80 patients. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v.35, p.506–513, 2006.

Ares, C. A.; Escolar, P. A.; Sáinz, V. B.; Delay in the diagnosis of malignant tumors (breast, larynx, bladder) Retraso en el diagnóstico de tumores malignos (mama, laringe y vejiga). **Rev Clin Esp.** ;v.195, n.12, p.825-9, 1995

Barnes, L.; Eveson, J. W.; Reichart, P.; Sidransky, D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.

Benasso, M.; Bonelli, L.; Numico, G.; Corvo, R.; Sanguineti, G.; Rosso, R.; Vitale, V.; Merlano, M. Treatment with cisplatin and fluorouracil alternating with radiation favourably affects prognosis of inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of a multivariate analysis on 273 patients. **Annals of Oncology**, v.8, p.773-779, 1997.

Biazevic, M. G. H.; Castellanos, R.A.; Antunes, J. L. F.; Michel- Crosato, E. Tendências de mortalidade por câncer de boca e orofaringe no Município de São Paulo, Brasil, 1980/2002. **Cad Saúde Pública**, v.22, p.2105-14, 2006.

Bourhis, J.; Amand, C.; Pignon, J. P. Update of MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. **J Clin Oncol**, v.22, n.14, p.5505, 2004.

Castro Jr, G.; Snitcovsky, I. M. L.; Gebrim, E. M. M. S.; Leitão, G. M.; Nadalin, W.; Ferraz, A. R.; Federico, M. H. H. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v.264, p.1475–1482, 2007.

Costa, E. G.; Migliorati, C. A. Câncer Bucal: Avaliação do tempo decorrente entre a detecção da lesão e o início do tratamento. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.47, n3, p.283-89, 2001.

Cooper, J. S.; Pajak, T. F.; Forastiere, A. A.; Jacobs, J.; Campbell, B. H.; Saxman, S. B.; Kish, J. A.; Kim, H. E.; Cmellak, A. J.; Rotman, M.; Machtay, M.; Ensley, J. F.; Chao, K. S.; Schultz, C. J.; Lee, N.; Fu, K. K. Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med** v.350, n.19, p.1937– 1944, 2004.

Damm, N.; Bouquot, A. Patologia epitelial. In: Neville BW, Damm DD, Allen CN, Bouquot JE, editors. Patologia oral e maxilofacial. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1998. p. 287-96.

Dedivitis, R. A.; França, C. M.; Mafra, A. C. B.; Guimarães, F. T.; Guimarães, A. V. Características clínicoepidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e Orofaringe. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.70, n.1, p.35-40, 2004.

Denis, F.; Garaud, P.; Bardet, E.; Alfonsi, M.; Sire, C.; Germain, T.; Bergerot, P.; Rhein, B.; Tortochaux, J.; Calais, G. Final results of the 94–01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. **J Clin Oncol**, v.22, p.69–76, 2004.

Fernandes, J. P.; Brandão, V. S. G.; Lima, A. A. S. Prevalência de lesões cancerizáveis bucais em indivíduos portadores de alcoolismo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.54, n.3, p. 239-244, 2008.

Gourin, C. G.; McAfee, W. J.; Neyman, K. M.; Howington, J. W.; Podolsky, R. H.; Terris, D. J. Effect of Comorbidity on Quality of Life and Treatment Selection in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Laryngoscope**, v.115, p.1371–1375, 2005.

Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2006.

Losi-Guembarovski, R.; Menezes, R. P.; Poliseli, F.; Chaves, V. N.; Kuasne, H.; Leichsenring, A.; Maciel, M. E.; Guembarovski, A. L.; Oliveira, B. W.; Ramos, G.; Mizuno, L. T.; Cavalli, I. J.; Ribeiro, E. M. S. F.; Cólus, I. M. S. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v.25, n.2, p.393-400, 2009.

Medina, J. A.; Rueda, A.; Pasos, A. S.; Contreras, J.; Cobo, M.; Moreno, P.; Benavides, M.; Villanueva, A.; Alba, E. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. **Radiotherapy and Oncology**, v.79, p.34–38, 2006.

Mesía, R.; Majem, M.; Barretina Ginesta, M. P.; Galiana, R.; Manós, M.; Guedea, F.; Montes, A.; Monner, A.; Pérez, J.; Cardenal, F. Treatment of patients with unresectable squamous head and neck cancer with induction chemotherapy followed by hyperfractionated radiotherapy. **Cancer/Radiothérapie**, v.12, p.88–95, 2008.

Nagpal, J. K.; Das, B. R. Oral cancer: reviewing the present understanding of its molecular mechanism and exploring the future directions for its effective management. **Oral Oncol**, v. 39, p.213-21, 2003.

Osterne RLV. Estudo epidemiológico de lesões orais em laboratórios de anátomo patologia na cidade de Fortaleza-Ce. (Dissertação de Mestrado) Fortaleza: Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem – UFC. 2009

Parkin, D. M.; Bray, F. I.; Devesa, S. S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. **Eur J Cancer**, v.37, p.54-66, 2001.

Perussi, M. R.; Denardin, O. V. P.; Fava, A. S.; Rapoport, A. Carcinoma Epidermóide da Boca em idosos de São Paulo. **Rev Assoc Med Bras**, v.48, n.4, p.341-4, 2002.

Pignon, J. P.; Bourhis, J.; Domenge, C.; Designé, L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamouscell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. **Lancet**, v.355, p.949–955, 2000.

Walvekar, R. R.; Chaukar, D. A.; Deshpande, M. S.; Pai, P. S.; Chaturvedi, P.; Kakade, A.; D’Cruz, A. K. Squamous cell carcinoma of the gingivobuccal complex: Predictors of locoregional failure in stage III–IV cancers. **Oral Oncology**, v.45, p.135–140, 2009.

4. DISCUSSÃO GERAL

O câncer é considerado pela Organização Mundial de Saúde um problema de saúde pública. Em 2005, 7,6 milhões de pessoas morreram de câncer. Mais de 70% dessas eram pessoas de países em desenvolvimento e subdesenvolvidos (OMS, 2007). Estima-se que em 2020, 16 milhões de pessoas irão desenvolver algum tipo de câncer, estando dois terços delas em países em desenvolvimento. Destas mortes por câncer, 43% estão relacionadas ao tabaco, à dieta e as infecções. Esses fatores foram responsáveis por 4,4 milhões de novos cânceres em 2002 (OMS, 2005).

Para alguns cânceres, como o de boca, um das formas de modificar esses números é investindo em campanhas de prevenção, em combate direto aos fatores de risco associados e informando à população sobre a importância da realização de acompanhamento periódico com seu médico, dentista ou enfermeiro (OMS, 2005).

Mesmo a boca sendo um local de fácil acesso, o diagnóstico de cânceres em sua fase inicial é um desafio. A identificação das lesões epiteliais pré-malignas ainda parece ser um obstáculo para que o número de lesões diagnosticadas em estágio tardio diminua. Isso implica na necessidade de um maior treinamento dos profissionais da saúde em realizar esses diagnósticos e, principalmente, encaminhar os pacientes de forma efetiva (Mehrotra R *et al.*, 2006).

Quanto mais tardio o diagnóstico, menor a sobrevida e maior os danos causados pelo tratamento. Assim, diagnóstico de câncer de boca tem um impacto psicossocial e econômico maior que o de outras lesões malignas. Isso porque o paciente além do medo da morte, leva consigo a questão do preconceito em relação à mutilação, muitas vezes necessária para o tratamento. Em nosso estudo, 82,69% dos pacientes exerciam algum tipo de profissão. A desfiguração causada pelo tratamento, e a dificuldade em comunicar-se e em alimentar-se fazem com que essas pessoas deixem seus empregos. Taylor *et al.* (2004), mostraram que 52% dos pacientes que possuíam emprego no momento do diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço ficavam impossibilitados de retornar após o tratamento. Esse fato traz um impacto econômico, principalmente para as famílias de baixa renda, onde muitas vezes apenas uma pessoa sustenta todos da família.

As primeiras medidas para prevenção do câncer de cabeça e pescoço são: o controle do consumo do tabaco e do álcool, o estímulo da realização de dieta rica em frutas e

vegetais e a prevenção de infecções. A segunda medida seria a realização sistemática de inspeção visual e palpação da cavidade oral para a detecção precoce das lesões (Horowitz *et al.*, 1996).

Não havendo mudança no curso de exposição ao tabagismo, a OMS (2005) estima que o número de fumantes passará de 1,2 bilhões no ano de 2000 para 1,6 bilhões em 2030. Cerca de 80 – 90% dos fumantes iniciam-se no tabagismo antes do 18 anos, idade ainda menor nos países em desenvolvimento, onde temos jovens com 12 anos já fumantes (OMS, 1999). Se o câncer de boca tem como principal fator de risco o tabaco, fica claro que o combate ao fumo deve ser uma medida prioritária para seu controle.

Em nosso estudo, 98,08% dos pacientes tinha o fumo ou a associação desse com o álcool como fator de risco. O que corrobora com outros estudos epidemiológicos em câncer oral, e com um realizado também no Brasil, porém com pacientes em todos os estádios de câncer, o qual demonstrou que 93% da sua amostra eram de pacientes fumantes (Losi-Guembarovski *et al.*, 2009). Em estudo realizado na china, também com CEC de boca de uma forma geral, 86% dos pacientes utilizavam alguma forma de fumo, sendo que 56,7% mascavam, hábito mais comum neste país (Walvekar *et al.*, 2009).

A ação do álcool pode estar associada com o aparecimento do câncer bucal, agindo de forma sinérgica com o fumo. Algumas hipóteses já foram formuladas sobre o assunto, como a que o álcool atua como solvente dos produtos do tabaco facilitando a ação desses na mucosa oral. Outras prováveis vias são a sua ação como catalisador desses produtos e a diminuição do efeito protetor das frutas e verduras pelo etanol (Blot, 1992). Em estudo sobre o consumo de álcool realizado pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) nas capitais brasileiras (2002-2003), Fortaleza ficou em 11º lugar em relação á prevalência do consumo de bebidas alcoólicas. Porém, quando pesquisado o consumo de risco, ou seja, a ingestão superior a duas doses/dia para os homens e 1 dose/dia para as mulheres, a capital foi para 3º lugar (INCA, 2005).

Como o consumo de álcool muitas vezes esta relacionado diretamente com o hábito de fumar, é de fundamental importância o acompanhamento desses indivíduos. Estudo realizado no Paraná, com pacientes internados para o tratamento de desintoxicação, mostrou que 64,6% fumavam e que 29,2% usavam algum tipo de droga ilícita (Fernandes *et al.*, 2008). Portanto, a atuação de dentistas também nesses estabelecimentos de saúde é uma importante forma de prevenção e cuidado para esses pacientes.

Mesmo com fatores de risco tão evidentes, o diagnóstico da doença muitas vezes se dá em um momento tardio. Isso por que o CEC de boca em sua forma inicial é assintomático, e o

exame intra oral de rotina, na busca da identificação de lesões de risco ou em sua fase inicial, é menosprezado tanto pelos pacientes quanto pelos dentistas. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico pode exceder 3 meses em 34 – 55% dos casos, podendo chegar a um ano em 7 a 10% (Reiner *et al.*, 1997). A realização de inspeção e palpação intra e extra oral, com a remoção de próteses removíveis, verificação de linfonodos regionais, e, se necessário, a utilização de anestésico tópico para visualização de região de palato mole e base de língua nos pacientes em que o reflexo do vômito impossibilitar o exame, são formas mais baratas de se combater o câncer diminuindo a necessidade de tratamentos mutiladores e dispendiosos.

No caso de identificação da lesão, independente do seu estágio, a realização de biópsia incisional deve ser realizada, mesmo que o diagnóstico clínico seja claro. Um problema enfrentado por regiões carentes é o tempo de encaminhamento desse paciente para um serviço especializado, que realize o procedimento e estabeleça o diagnóstico histopatológico de forma rápida e segura. Para que isso se torne mais efetivo, é necessária uma maior contribuição do governo para que os centros de especialidades odontológicas (CEOs) tenham um especialista em estomatologia e que campanhas de prevenção sejam realizadas em todo o estado.

Outro problema a ser enfrentado é em relação ao início do tratamento após o diagnóstico. O que ocorre muitas vezes é que o paciente tem seu diagnóstico em um centro de estomatologia e é encaminhado para o tratamento em outro centro (Antczack-Bouckoms, 1995). Em trabalho realizado por Costa e Migliorati (2001), em São Paulo, foi demonstrado que a média de dias para o diagnóstico final de câncer oral foi de 19 dias. Porém, para o início do tratamento a média foi de 65 dias, podendo chegar a até 120 dias, quando este foi realizado em hospital público (Costa e Migliorati, 2001).

Dependendo do atraso para o início do tratamento, uma lesão diagnosticada como T1 ou T2 pode se tornar T3 ou T4, o que faz com que uma lesão que teria uma chance de cura de até 95% (Brockstein e Masters, 2004), tenha um pior prognóstico e um tratamento mais severo com associação de radio e/ou quimioterapia, e, conseqüentemente, o surgimento de seus efeitos adversos (Costa e Migliorati, 2001).

Quando estamos diante de lesões nos estádios 3 e 4, o primeiro objetivo, ao se pensar em tratamento, é definir se esta lesão tem ou não possibilidade de ressecção. Essa decisão depende do cirurgião responsável, da instituição e, principalmente, do paciente, que deve estar consciente de que poderá perder órgãos essenciais, como a língua e a mandíbula (Brockstein e Masters, 2004).

Nos casos de lesões ressecáveis, a cirurgia acompanhada da radioterapia ainda é o tratamento mais utilizado pelos centros de oncologia. Uma outra opção é a realização da

quimiorradiação após o procedimento cirúrgico. A literatura descreve um controle regional e local da doença de 82% em dois anos, e com 78% dos pacientes livres de doença também em dois anos. Porém, a combinação com a quimioterapia tem sido associada com o aumento do aparecimento de efeitos colaterais (Cooper, 2004). Em estudo de Bernier et al, 2004, a sobrevida em cinco anos foi de 40% para pacientes que receberam apenas radiação pós operatória, e 53% para aqueles que receberam quimiorradiação.

Já nos pacientes com lesões irresssecáveis, a utilização de quimiorradiação como tratamento tem sido utilizada na tentativa de se ter um controle locorregional e à distancia (Agarwala *et al.*, 2007). Muitos agentes quimioterápicos têm sido utilizados, porém o que tem mostrado melhores resultados é o uso dos derivados da platina, como a cisplatina e a carboplatina (Bourhis *et al.*, 2004). Aldestein e colaboradores (2003) demonstraram uma melhora de 10% no índice de sobrevida de 3 anos, em relação ao uso da cisplatina em combinação com a radioterapia e a radioterapia exclusiva, em pacientes com lesões irresssecáveis. Apesar da literatura mostrar uma melhora na resposta, a quimiorradiação pode gerar efeitos tóxicos indesejáveis, reduzindo a saúde geral e conseqüentemente a necessidade de interrupção do tratamento. Isso pode gerar uma diminuição na eficácia do combate ao tumor (Van den Bogaert *et al.*, 1995; Adelstein *et al.*, 2003).

A importância da realização de estudos em busca de novas terapias para lesões em estádios avançados é indiscutível. Porém, em países em desenvolvimentos e subdesenvolvidos, o acesso da população a essas terapias é dificultado pelo custo, tanto do tratamento quanto da reabilitação. Zavras *et al.* (2002), avaliaram o custo do tratamento de 95 pacientes com câncer oral, na Grécia, no período de 1993 a 1999. Pacientes no estágio 1 gastaram em média 3,6 mil dólares e permaneceram aproximadamente 14 dias hospitalizados. Já os pacientes em estágio 4 gastaram 11.400 dólares e sua internação foi de 39 dias em média. As modalidades de tratamento foram avaliadas e 90% dos pacientes em estágio 1 foram tratados apenas com cirurgia. Já a maioria dos pacientes em estágio 4 (> 90%) foram tratados com terapias múltiplas, como cirurgia e radioterapia, cirurgia, radioterapia e quimioterapia e quimiorradiação exclusiva.

Além de possibilitar um maior acesso à informação e aprendizagem, as campanhas de prevenção e rastreamento do câncer bucal tornam-se financeiramente mais rentáveis para o governo quando comparado ao tratamento desses pacientes diagnosticados em estágio avançado.

A inserção do cirurgião dentista na equipe oncológica é de fundamental importância para o acompanhamento nas fases pré, trans e pós-operatórias. Tanto a rádio, como a

quimioterapia desenvolvem efeitos adversos que podem comprometer a continuidade do tratamento, dependendo da sua magnitude. Esses efeitos irão diferir entre pacientes, em relação ao local de acometimento e à intensidade. Os objetivos principais do dentista são a remoção da infecção, através do controle de placa bacteriana, extrações e obturação de dentes comprometidos, a realização de medidas preventivas, como a prescrição de saliva artificial e aplicação tópica de flúor, e, quando possível, a reabilitação do paciente.

Um exame oral completo, com a solicitação de exame panorâmico, para todos, e periapical quando necessário deverão ser feitos. A avaliação da condição periodontal indicará a necessidade de realização de profilaxia dental e raspagem supra ou subgingival. Dentes com envolvimento pulpar, mas aptos à restauração direta, necessitam de avaliação para verificar se é possível finalizar o tratamento endodôntico antes do início da terapia, pois, caso contrário, eles deverão ser extraídos. As extrações deverão ser feitas no mínimo 10 dias antes do início das terapias (Brockstein e Masters, 2004). As cáries devem ser controladas e o paciente deverá ser advertido do possível aparecimento de efeitos adversos orais.

Alguns efeitos são comuns às duas modalidades terapêuticas, como a mucosite, infecções orais por *candida albicans*. Alterações glandulares, perda do paladar, trismo, osteoradionecrose e a cárie de radiação são exclusivas da radioterapia. É importante que o dentista conheça essas alterações e saiba atuar no sentido de minimizar ou eliminar os seus efeitos.

Portanto, temos a necessidade da formação de cirurgiões dentistas aptos tanto para o diagnóstico precoce de lesões em estágio inicial, quanto para participação nas equipes oncológicas. O maior beneficiado em todo esse processo será sempre o paciente, que quando tratado de forma integral terá uma melhor resposta ao tratamento, diminuição dos efeitos colaterais, possibilidade de reabilitação, e, principalmente, uma chance maior de ter seu problema detectado precocemente.

5. CONCLUSÃO GERAL

Com base no nosso estudo, concluímos que o Carcinoma Espinocelular sem de possibilidade de cura cirúrgica possui uma descrição epidemiológica semelhante à descrita na literatura para o carcinoma de células escamosas em geral. O sexo masculino foi o mais acometido, com uma maior prevalência nas 5^a, 6^a e 7^a décadas de vida. As localizações mais comuns foram assoalho bucal, borda lateral de língua e trígono retromolar, e a variável histológica mais encontrada foi o carcinoma moderadamente diferenciado. O estágio 4 foi o mais prevalente, e o acometimento nodal por metástases locais foi predominante. Na quase totalidade, os pacientes relataram em sua anamnese o consumo do fumo isolado ou a sua associação com o álcool, não tendo sido encontrado o consumo de álcool isolado. Através desses dados podemos reforçar a importância de campanhas de combate ao fumo e ao álcool como instrumento para a diminuição da prevalência também do câncer bucal. Reforçar, principalmente em cidades do interior, que existe esta relação, e estimular a procura por profissionais da área de saúde para que o diagnóstico ocorra nas fases iniciais da doença. Nos casos estudados, onde o diagnóstico foi tardio e a cura cirúrgica não pode ser obtida pela extensão da lesão, a utilização da quimiorradiação se mostrou eficaz no aumento da sobrevida e na melhoria da qualidade de vida e de morte desses pacientes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Anderson, D. L. Cause and prevention of lip cancer. **J Can Dent Assoc**, v.37, p.138-42, 1971.

Antczack-Bouckoms, A. Quality and effectiveness issues related to oral health. **Med Care** v.33, n.11, p.123-42, 1995.

Adelstein, D. J.; Li, Y; Adams, G. L.; Wagner, H Jr; Kish, J. A.; Ensley, J. F.; Schuller, D. E.; Forastiere, A. A. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. **J Clin Oncol**, v.21, p.92–98, 2003.

Agarwala, S. S.; Cano, E.; Heron, D. E.; Johnson, J.; Myers, E.; Sandulache, V.; Bahri, S.; Ferris, R.; Wang, Y.; Argiris, A. Long-term outcomes with concurrent carboplatin, paclitaxel and radiation therapy for locally advanced, inoperable head and neck cancer. **Annals of Oncology**, v.18, p.1224–1229, 2007.

Barnes, L.; Eveson, J. W.; Reichart, P.; Sidransky, D. (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. IARC Press: Lyon 2005.

Benasso, M.; Bonelli, L.; Numico, G.; Corvo, R.; Sanguineti, G.; Rosso, R.; Vitale, V.; Merlano, M. Treatment with cisplatin and fluorouracil alternating with radiation favourably affects prognosis of inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of a multivariate analysis on 273 patients. **Annals of Oncology**, v.8, p.773-779, 1997.

Bernier, J.; Domenge, C.; Ozsahin, M.; Matuszewska, K.; Lefèbvre, J. L.; Greiner, R. H.; Giralt, J.; Maingon, P.; Rolland, F.; Bolla, M.; Cognetti, F.; Bourhis, J.; Kirkpatrick, A.; van Glabbeke, M. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med**, v.350, p.1945-1952, 2004.

Blomqvist, G.; Hirsch, J. M.; Alberius, P. Association between development of lower lip cancer and tobacco habits. **J Oral Maxillofac Surg**, v.49, p.1044-7, 1991.

Blot, W. J. Alcohol and cancer. **Cancer Res**, v.52, n.7, p.2119-23, 1992.

Borggreven, P. A.; Kuik, D. J.; Quak, J. J. Comorbid condition as a prognostic factor for complications in major surgery of the oral cavity and oropharynx with microvascular soft tissue reconstruction. **Head Neck**, v.25, p.808–815, 2003.

Bourhis, J.; Amand, C.; Pignon, J. P. Update of MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. **J Clin Oncol**, v.22, n.14, p.5505, 2004.

Brizel, D. M.; Albers, M.; Fisher, S. R.; Scher, R. L.; Richtsmeier, W. J.; Hars, V. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med**, v.338, p.1798–804, 1998.

Brockstein B, Masters G. (Eds.). Head and Neck Cancer. Kluwer Academic Publishers: New York 2004.

Browman, G. P.; Hodson, D. I.; Mackenzie, R. J.; Bestic, N.; Zuraw, L. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. **Head Neck**, v.23, p.579–89, 2001.

Castro Jr, G.; Snitcovsky, I. M. L.; Gebrim, E. M. M. S.; Leitão, G. M.; Nadalin, W.; Ferraz, A. R.; Federico, M. H. H. High-dose cisplatin concurrent to conventionally delivered radiotherapy is associated with unacceptable toxicity in unresectable, non-metastatic stage IV head and neck squamous cell carcinoma. **Eur Arch Otorhinolaryngol**, v.264, p.1475–1482, 2007.

Chen, J. K.; Katz, R.V.; Krutchkoff, D. J.; Intraoral squamous cell carcinoma. Epidemiologic patterns in Connecticut from 1935 to 1985. **Cancer**,v.66, p.1288-1296, 1990.

Christian, D. Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. **J Am Dent Assoc**, v.133, p.357-362, 2002.

Costa, E. G.; Migliorati, C. A. Câncer Bucal: Avaliação do tempo decorrente entre a detecção da lesão e o início do tratamento. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.47, n3, p.283-89, 2001.

Cooper, J. S.; Farnan, N. C.; Asbell, S. O.; Rotman, M.; Marcial, V.; Fu, K. K.; McKenna, W. G.; Emami, B. Recursive partitioning analysis of 2105 patients treated in Radiation Therapy Oncology Group studies of head and neck cancer. **Cancer**, v.77, p.1905–1911, 1996.

Doll, R. Urban and rural factors in the aetiology of cancer. **Int J Cancer**, v.47, p.803-10, 1991.

Fernandes, J. P.; Brandão, V. S. G.; Lima, A. A. S. Prevalência de lesões cancerizáveis bucais em indivíduos portadores de alcoolismo. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v.54, n.3, p. 239-244, 2008.

Genovese et al. Câncer de boca. Noções básicas para prevenção e diagnóstico. Editora Fundação petrópolis Ltda, 1997.

Gillison, M. L.; Koch, W. M.; Capone, R. B.; Spafford, M.; Westra, W. H.; Wu, L.; Zahurak, M. L.; Daniel, R. W.; Viglione, M.; Symer, D. E.; Shah, K. V.; Sidransky, D. Evidence for causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. **J Natl Cancer Inst**, v.92, p.709-20, 2000.

Gotay, C. C.; Pagano, I. S.; Assessment of survivor concerns(ASC): a newly proposed brief questionnaire. **Health Qual Life Outcomes**, v.5, n.1, p.15, 2007.

Gourin, C. G.; McAfee, W. J.; Neyman, K. M.; Howington, J. W.; Podolsky, R. H.; Terris, D. J. Effect of Comorbidity on Quality of Life and Treatment Selection in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. **Laryngoscope**, v.115, p.1371–1375, 2005.

Greene, F. L.; Page, D. L.; Fleming, I. D.; Fritz, A. G.; Balch, C. M.; Haller, D. G.; Morrow, M. AJCC cancer staging handbook. 6a Edição, Nova York, 2002.

Horowitz, A. M.; Goodman, H. S.; Yellowitz, J. A.; Navyah, P. A. A. The need for health promotion in oral cancer prevention and early detection. **J Public Health Dent**, v.56, n.6, p. 319-30, 1996.

Instituto Nacional do câncer. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2007.

Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Inquérito domiciliar sobre comportamento de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis. Rio de Janeiro (Brasil), 2005

Keller, A. Z. Cellular types, survival, race, nativity, occupation, habits and associated diseases in the pathogenesis of lip cancer. **Am J Epidemiol**, v.91, p.486-99, 1970.

Kerdpon, D.; Sriplung, H. Factors related to delay in diagnosis of oral squamous cell carcinoma in southern Thailand. **Oral Oncol**, v.37, n.2, p.127-31, 2001.

Lee, J. J.; Hong, W. K.; Hittelman, W. N.; Lotan L. M. R.; Shin, D. M.; Benner, S. E.; Xu, X. C.; Lee, J. S.; Papadimitrakopoulou, V. M.; Geyer, C.; Perez, C.; Martin, J. W.; El-Naggar, A. K.; Lippman, S. M. Predicting cancer development in oral leukoplakia: Ten years of translational research. **Clin Cancer Res**, v.6, p.1702-1710, 2000.

Losi-Guembarovski, R.; Menezes, R. P.; Polisel, F.; Chaves, V. N.; Kuasne, H.; Leichsenring, A.; Maciel, M. E.; Guembarovski, A. L.; Oliveira, B. W.; Ramos, G.; Mizuno, L. T.; Cavalli, I. J.; Ribeiro, E. M. S. F.; Cólus, I. M. S. Oral carcinoma epidemiology in Paraná State, Southern Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v.25, n.2, p.393-400, 2009.

Lumerman, H. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. **Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radio, and Endod**, v.79, n.3, p.321-9, 1995.

Lewin, F.; Norell, S. E.; Johansson, H. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. **Cancer**, v.82, p.1367-75, 1998.

Medina, J. A.; Rueda, A.; Pasos, A. S.; Contreras, J.; Cobo, M.; Moreno, P.; Benavides, M.; Villanueva, A.; Alba, E. A phase II study of concomitant boost radiation plus concurrent weekly cisplatin for locally advanced unresectable head and neck carcinomas. **Radiotherapy and Oncology**, v.79, p.34–38, 2006.

Mehrotra, R.; Gupta, A.; Singh, M.; Ibrahim, R. Application of cytology and molecular biology in diagnosing premalignant or malignant oral lesions. **Molecular Cancer**, v.5, n.11, p.1-9, 2006.

Mesía, R.; Majem, M.; Barretina Ginesta, M. P.; Galiana, R.; Manós, M.; Guedea, F.; Montes, A.; Monner, A.; Pérez, J.; Cardenal, F. Treatment of patients with unresectable squamous head and neck cancer with induction chemotherapy followed by hyperfractionated radiotherapy. **Cancer/Radiothérapie**, v.12, p.88–95, 2008.

Miller, C. S.; Johnstone, B. M. Human papillomavirus as a risk factor for oral squamous cell carcinoma: a meta-analysis, 1982-1997. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology**, v.91, p.622-635, 2001.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM: classificação de tumores malignos / traduzido por Ana Lúcia Amaral Eisenberg. 6. ed. - Rio de Janeiro: INCA, 2004.

Mishira, M.; Mohanty, J.; Sengpta, S.; Tripathy, S. Epidemiological and clinicopathological study of oral leukoplakia. **Indian J Dermatol Venerol Leprol**, v. 71, n.3, p.161-5, 2005.

Neville, B. W.; Damm, D. D.; Allen, C. M.; Bouquot, J. E. Oral & maxillofacial pathology. 3ª edição. 2008.

Neville, B. W.; Day, T. A. Oral Cancer and Precancerous Lesions. **CA Cancer J Clin**, v.52, p.195-215, 2002.

Ostroff, J. S.; Jacobsen, P. B.; Moadel, A. B.; Spiro, R. H.; Prevalence and predictors of continued tobacco use after treatment of patients with head and neck cancer. **Cancer**, v.75, p.569-76, 1995.

Palefsk, J. M.; Silvermam, S.; Abdel-Salaam, M.; Daniles, T.; Greenspan, J. S. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. **Oral Pathology Medicine** v.24, p.193-197, 1995.

Pignon, J. P.; Bourhis, J.; Domenge, C.; Designé, L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. **Lancet**, v.355, p.949–955, 2000

Reibel, J. Tobacco and oral diseases: an update on the evidence, with recommendations. **Med Princ Pract** v.12, p.22–32, 2003.

Reiner, B.; Siegel, E.; Sawyer, R.; Brocato, R. M.; Maroney, M.; Hooper, F. The impact of routine CT of the chest on the diagnosis and management of newly diagnosed squamous cell carcinoma of the head and neck. **Am J Roentgenol** v.169, p.667-71, 1997.

Ries, L. A. G.; Hankey, B. F.; Miller, B. A.; Hartman, A. M.; Edwards, B. K. Cancer Statistics Review 1973-1988. **National Cancer Institute**, NIH Publication No. 91-2789, 1991.

Rosenthal, D. I.; Ang, K. K. Altered radiation therapy fractionation, chemoradiation, and patient selection for the treatment of head and neck squamous carcinoma. **Semin Radiat Oncol**, v.14, p.153–166, 2004.

Sanderson, R. D.; Hinkes, M. T.; Benfield, M. Syndecan-1, a cell surface proteoglycan, changes in size and abundance when keratinocytes stratify. **J Invest Dermatol**, v.66, p.314–23, 1992.

Schantz, S. P.; Yu, G. P. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.128, p.268–274, 2002.

Shah, J. P.; Andersen, P. E. Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous cell carcinoma. **Br J Oral Maxillofac Surg**, v.33, p.9–14, 1995.

Silverman, S. Jr. Epidemiology. In: Silverman S Jr ed. Oral Cancer. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker Inc, 1–6, 1998.

Singh, B.; Bhaya, M.; Zimble, M.; Stern, J.; Roland, J. T.; Rosenfeld, R. M.; Har-El, G.; Lucente, F. E. Impact of comorbidity on outcome of young patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Head Neck**, v.20, p.1–7, 1998.

Sociedade Americana de Cancer. Update January 1992: the American Cancer Society guidelines for cancer-related check-up. **CA-Cancer J Clin**, v.42, p.44–45, 1992.

Stewart, B. W.; Kleihues, P. (eds). World Cancer Report. Lyon: WHO International Agency for research on Cancer; 2003.

Sugerman, P. B.; Shillito, E. J. The high risk human papillomaviruses and oral cancer: Evidence for and against a causal relationship. **Oral Dis**, v.3, p.130–147, 1997.

Syrjanen, S. M. Human Papillomavirus infection in the oral cavity. In: Syrjanen KJ, Gissmann L, Koss LG (eds) Papillomaviruses and Human Disease. Heidelberg: Springer-Verlag, 104–137, 1987.

Swango, P. A. Cancers of the oral cavity and pharynx in the United States: An epidemiologic overview. **J Public Health Dent**, v.56, p.309–318, 1996.

Taylor, J. C.; Terrell, J. E.; Ronis, D. L.; Fowler, K. E.; Bishop, C.; Lambert, M. T.; Myers, L. L.; DuVy, S. A. Disability in patients with head and neck cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.130, n.6, p.764–9, 2004.

Terrell, J. E.; Ronis, D. L.; Fowler, K. E.; Bradford, C. R.; Chepeha, D. B.; Prince, M. E.; Teknos, T. N.; Wolf, G.; Duffy, S. A. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, v.130, p.401–408, 2004.

Van den Bogaert, W.; van der Schueren, E.; Horiot, J. C. The EORTC randomized trial on three fractions per day and misonidazole (trial no. 22811) in advanced head and neck cancer: long-term results and side effects. **Radiother Oncol**, v.35, p.91–9, 1995.

Vaughan, D. The role of functional reconstruction after 30 years of free flap experience. **Oral Oncol** 2009.

Walvekar, R. R.; Chaukar, D. A.; Deshpande, M. S.; Pai, P. S.; Chaturvedi, P.; Kakade, A.; D'Cruz, A. K. Squamous cell carcinoma of the gingivobuccal complex: Predictors of locoregional failure in stage III–IV cancers. **Oral Oncology**, v.45, p.135–140, 2009.

Warnakulasuryia, K. A. A. S.; Johnson, N. W. Expression of p53 mutant nuclear phosphoprotein in oral carcinoma and potentially malignant oral lesion. **J Oral Pathol Med**, v.21, p.404-8, 1992.

Wildt, J.; Bundgaard, T.; Bentzen, S. M. Delay in the diagnosis of oral squamous cell carcinoma. **Clin Otolaryngol Allied Sci**, v.20, n.1, p.21-5, 1995.

World Health Organization. Building blocks for tobacco control: a handbook. Geneva: WHO, 2004.

World Health Organization. International Consultation on Tobacco and Youth - What in the World Works? In: Final Conference Report. Singapore: WHO, 1999.

World Health Organization and International Union Against Cancer. Global Action Against Cancer - Updated version. 2005

Zavras, A.; Andreopoulos, N.; Katsikeris, N.; Zavras, D.; Cartsos, V.; Vamvakidis, A. Oral cancer treatment costs in Greece and the effect of advanced Disease. **BMC Public Health**, v.2, p.12, 2002.