

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU**

NÁDIA JULIANA DEVIDES

**Segundo tumor primário em pacientes com neoplasias
de cabeça e pescoço**

**BOTUCATU
2014**

NÁDIA JULIANA DEVIDES

**Segundo tumor primário em pacientes com neoplasias
de cabeça e pescoço**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Campus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Pesquisa e Desenvolvimento:
Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior
Coorientadora: Profa. Dra. Lídia Raquel de Carvalho

**BOTUCATU
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: **ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE**

Devides, Nádia Juliana.

Segundo tumor primário em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço /
Nádia Juliana Devides. - Botucatu, 2013

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de
Medicina de Botucatu

Orientador: Batista de Oliveira Júnior

Coorientadora: Lúdia Raquel de Carvalho

Capes: 40601005

1. Cabeça - Câncer. 2. Pescoço - Câncer. 3. Radioterapia. 4. Tumores -
Diagnóstico.

Palavras-chave: Câncer de cabeça e pescoço; Radioterapia; Segundo tumor
primário.

NÁDIA JULIANA DEVIDES

**Segundo tumor primário em pacientes com neoplasias
de cabeça e pescoço**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior
Coorientadora: Profa. Dra. Lídia Raquel de Carvalho

Comissão examinadora

Prof. Dr. Batista de Oliveira Júnior
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dr. Joel Castro Lastória
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” –
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prof. Dr. Renato Yassutaka Faria Yaedú
Universidade de São Paulo – Faculdade de Odontologia
de Bauru

Botucatu, 21 de Fevereiro de 2014.

*Dedico esse trabalho ao meu **marido** e aos meus **país**, por estarem sempre ao meu lado, pelo companheirismo, respeito e incentivo.*

AGRADECIMENTOS

*Aos meus pais, **Márcia** e **José Carlos** por tudo aquilo que me ensinaram e pelo apoio em todos os momentos da minha vida. E ao **Gustavo** pelo incentivo constante na minha vida profissional.*

*Ao meu orientador, **Prof. Dr. Batista de Oliveira Junior** pela atenção e dedicação dispensadas.*

*À **Profa. Dra. Lídía Raquel de Carvalho** que com sua dedicação, pude avaliar os resultados deste estudo.*

*A todos os **amigos** e **professores**, pela ajuda e pelos grandes ensinamentos. Jamais esquecerei o convívio maravilhoso que tivemos.*

*Aos **funcionários** do **serviço de Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Amaral Carvalho de Jaú** pelo auxílio na coleta de dados.*

*Por último, agradeço a **Deus** por todas as alegrias, pela saúde e pela força que me concedeu, para que conseguisse chegar até aqui.*

Muito obrigada a todos.

Nádía Juliana Devídes

RESUMO

Devides NJ. Segundo tumor primário em pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço [dissertação]. Botucatu (SP): Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2013.

Cada ano, mais de 600.000 casos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados mundialmente, alguns com prognóstico desfavorável devido ao desenvolvimento de segundos tumores primários nos pulmões, esôfago ou em áreas previamente irradiadas ou operadas. Este estudo tem como objetivo verificar a incidência de segundos tumores primários em pacientes com câncer de cabeça e pescoço num seguimento de 7 anos, identificar o tempo entre o diagnóstico do primeiro tumor e do segundo tumor primário e o tempo de sobrevivência entre diagnóstico inicial e o óbito. Foram utilizados 1061 prontuários de pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço do serviço de Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Amaral Carvalho de Jaú. Neste estudo, 8,95% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço desenvolveram segundo tumor primário de esôfago e laringe. A maioria dos segundos tumores primários se desenvolveu antes de cinco anos de seguimento, após o diagnóstico do tumor primário. O tempo de vida médio estimado para todos os pacientes avaliados que foram a óbito foi de 1,8 anos.

Palavras-chave: Segundo tumor primário; Câncer de cabeça e pescoço; Radioterapia.

ABSTRACT

Devides NJ. Second primary tumor in patients with head and neck neoplasms [dissertation]. Botucatu (SP): Faculty of Medicine of Botucatu, Universidade Estadual Paulista; 2013.

Each year, more than 600.000 cases of head and neck cancer are diagnosed worldwide, someone with unfavorable prognosis due to the development of second primary tumors in the lungs, esophagus or in areas previously irradiated or operated. This study aims to determine the incidence of second primary tumors in patients with head and neck cancer in follow up 7 years , identify the time between diagnosis of the first primary and second primary tumor and survival time between initial diagnosis and death. We used medical records of 1061 patients with head and neck cancer service registry Hospital Cancer Hospital Amaral Carvalho de Jaú. In this study, 8.95% of patients with head and neck cancer developed second primary tumor of the esophagus and larynx. Most second primary tumors developed before five years of follow-up after diagnosis of the primary tumor. The average life span estimated for all patients who died was 1.8 years.

Keywords: Second tumor primary; Head and neck cancer; Radiotherapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Corte Anatômico transversal da região de Cabeça e Pescoço	13
Figura 2 -	Distribuição dos pacientes segundo raça.....	25
Figura 3 -	Distribuição dos pacientes segundo declaração sobre tabagismo.....	25
Figura 4-	Distribuição dos pacientes segundo declaração sobre etilismo	26
Figura 5 -	Distribuição dos pacientes segundo declaração sobre tabagismo e etilismo.....	26
Figura 6 -	Histograma referente ao tempo até o aparecimento da metástase (anos)	28
Figura 7 -	Histograma referente ao tempo até o aparecimento do segundo/terceiro tumor (anos)	28
Figura 8 -	Histograma referente ao tempo do diagnóstico até o óbito (anos).....	29
Figura 9 -	Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico do tumor primário	29
Figura 10 -	Distribuição dos pacientes segundo localização do tumor	30
Figura 11 -	Distribuição dos pacientes segundo presença de metástase.....	30
Figura 12 -	Distribuição dos pacientes segundo localização da metástase (N=245)	31
Figura 13 -	Distribuição dos pacientes segundo recidiva	31
Figura 14 -	Distribuição dos pacientes segundo presença de segundo ou terceiro tumor	32
Figura 15 -	Distribuição dos pacientes segundo localização do segundo ou terceiro tumor (N=95)	32

Figura 16 - Distribuição dos pacientes segundo tipo de tratamento realizado... 33

Figura 17 - Distribuição dos pacientes segundo óbito 33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Média, desvio-padrão, mediana, moda, mínimo e máximo e coeficiente de variação, referentes aos tempos até a metástase, até o segundo ou terceiro tumor e até o óbito.....	27
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes segundo localização quando surgiu o segundo ou terceiro tumor (N=95)	34
Tabela 3 -	Distribuição dos segundo ou terceiro tumores (N=95)	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEC	Carcinoma espinocelular
CIRUR	Cirurgia
INCA	Instituto Nacional do Câncer
QT	Quimioterapia
RXT	Radioterapia

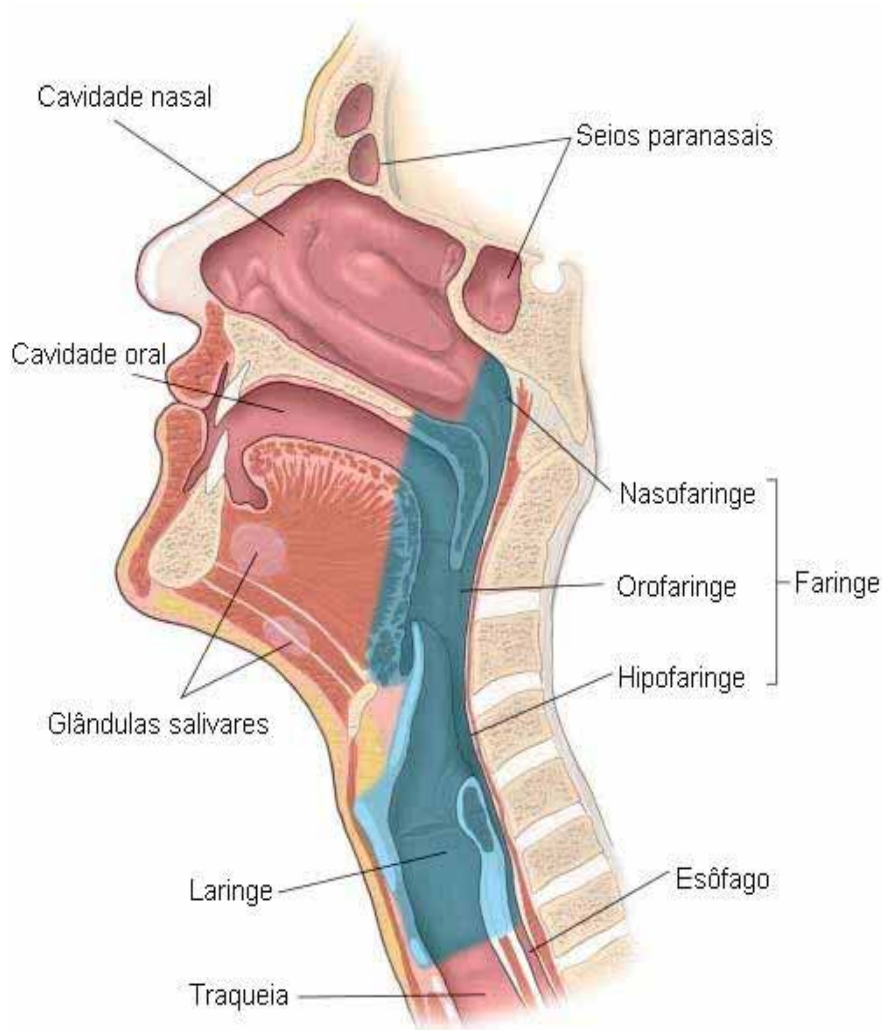
SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	17
2.1	OBJETIVOS	21
3	MATERIAIS E MÉTODOS	22
3.1	ANÁLISE ESTATÍSTICA	23
4	RESULTADOS	24
5	DISCUSSÃO	37
6	CONCLUSÃO.....	44
	REFERÊNCIAS	46
	ANEXO	50

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os tumores de cabeça e pescoço envolvem as seguintes regiões anatômicas: lábios, língua, mucosa jugal, assoalho da boca, gengiva, área retro molar e palato duro, faringe, laringe e esôfago cervical (Figura 1).



www.medicina.net.com.br

Figura 1- Corte anatômico transversal da região de cabeça e pescoço

Embora apresentem menor incidência, devem-se citar outros tipos de tumores podem que ocorrer nessa região, tais como: os tumores salivares, os sarcomas e o melanoma de mucosa. Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), a estimativa de novos casos de câncer na cavidade oral em 2012 é de 9.990 pacientes homens e 4.180 mulheres. No Brasil, o câncer de esôfago figura entre os dez mais incidentes (6º entre os homens e 9º entre as mulheres). O tipo de câncer de esôfago mais frequente é o carcinoma espinocelular, responsável por 96% dos casos.⁴ O adenocarcinoma é o segundo mais frequente. Já o câncer de laringe, que ocorre predominantemente em homens, é um dos mais comuns dentre os que atingem a região da cabeça e pescoço. Representa, em média, 25% dos tumores malignos que acometem essa área e 2% de todas as doenças malignas. Aproximadamente 2/3 dos tumores surgem na corda vocal verdadeira, localizada na glote, e 1/3 acomete a laringe supraglótica (acima das cordas vocais). No câncer de cabeça e pescoço, o carcinoma espinocelular é o tipo mais comum, presente em 95% de todos os casos.¹⁻⁴ Cada ano, mais de 600.000 casos de câncer de cabeça e pescoço são diagnosticados mundialmente, alguns com prognóstico desfavorável devido ao desenvolvimento de segundos tumores primários nos pulmões, esôfago ou em áreas previamente irradiadas ou operadas.⁵ A maioria das recorrências locais ou loco-regionais podem ser diagnosticadas nos primeiros dois ou três anos após o tratamento inicial. Mas, após o terceiro ano, o diagnóstico de um segundo tumor primário torna-se uma importante causa de mortalidade.⁶

A primeira descrição de tumores primários e segundos tumores primários foi apresentado por Billroth apud Moertel et al.⁷, citado por Warren e Gates⁸ e modificado por Hong et al.⁹ Segundo essa descrição, ambos os tumores devem ser malignos, com confirmação histológica, geograficamente distintos sendo separados por no mínimo 2 cm de mucosa normal entre eles e com intervalo de ocorrência de 3 ou mais anos. A possibilidade de um tumor ser metástase do primário deve ser excluída, na maioria das vezes com imunohistoquímica.¹⁰ Há uma confusão persistente em relação aos tumores de pulmão como um segundo primário ou uma metástase. Quando um nódulo pulmonar solitário é lesão com estadiamento precoce e sem adenopatia regional associada, tal lesão pode ser considerada como um novo tumor primário, restando confirmação com exame anátomo patológico.¹¹

Slaughter et al.¹² propuseram uma teoria para explicar a alta incidência de segundos tumores primários em pacientes com carcinomas induzidos por fatores ambientais e introduziu o conceito de "cancerização de campo" para explicar a ocorrência de carcinomas espinocelular multicêntricos na cavidade oral. Eles demonstraram que o epitélio ao redor do tumor tinha alterações histológicas possivelmente relacionadas com a exposição ao mesmo agente cancerígeno, tornando-o mais susceptível à transformação maligna. Outros autores confirmaram a existência de focos de displasia multicêntricas em carcinoma "in situ" em pacientes com tumores de laringe, da faringe, e traqueia ou brônquios.⁶

Priante et al.⁶ propuseram um modelo de carcinogênese para tumores de cabeça e pescoço com análise citogenética e reação em cadeia da polimerase. Verificaram que diferentes alterações genéticas, envolvendo os mesmos cromossomos distribuídos irregularmente no epitélio mucoso apoiam a tese da "cancerização de campo" e a origem policlonal de múltiplos carcinomas de células escamosas.⁶

Álcool e tabaco são agentes cancerígenos que agem sinergicamente no desenvolvimento de câncer da cabeça e pescoço e segundo tumor primário, principalmente, de esôfago. Assim como, consumo de bebidas quentes (chá, café, leite) tem sido considerado um fator de risco, devido à irritação crônica da mucosa do esôfago. Rossini et al.¹⁴ relatou que, no sul do Brasil, 20% das neoplasias do trato aerodigestivo estão relacionadas ao hábito de ingerir mate quente. Deficiências em vitaminas A, C, folato, vitamina E, vitamina B12 e riboflavina também são consideradas fatores de risco de câncer e, como consequência, as dietas ricas em vegetais verdes e laranja, que são fontes de α -caroteno e frutas cítricas, ricos em vitamina C, podem reduzir o risco de carcinoma de esôfago.¹³⁻¹⁴ Enquanto que, ingestões de aminas heterocíclicas podem estar associadas com risco aumentado de câncer de esôfago, porque estas substâncias são formadas na superfície das carnes cozidas em altas temperaturas.¹³⁻¹⁴ O papiloma vírus humano é altamente associada ao câncer de língua, orofaringe e amídalas, enquanto que o Epstein-Barr vírus é fator de risco para câncer de nasofaringe.^{5,13-15}

Os pacientes portadores de síndrome de Li Fraumeni têm uma predisposição genética para desenvolver tumores múltiplos, devido a uma mutação herdada em um alelo do gene supressor de tumor p53 que resulta em

susceptibilidade para desenvolver sarcomas e outros tumores em gerações sucessivas. Os pacientes que sofrem de anemia de Fanconi, uma doença hereditária recessiva caracterizada por anomalias congênitas e alteração no metabolismo da medula óssea, têm uma predisposição para desenvolver os carcinomas de células escamosas em particular nas regiões de cabeça, pescoço e anogenital. Além disso, existem fatores relacionados com o tratamento do câncer primário que podem levar ao desenvolvimento de um segundo tumor primário. Um exemplo é o desenvolvimento de sarcomas radioinduzidos. Radioterapia, no entanto, aparentemente não está associada a um aumento da taxa de segundo tumor primário.¹⁶

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

Na maioria dos estudos a definição do segundo tumor primário é baseada nos critérios de Warren e Gates, publicado em 1932⁸: os tumores primários e secundários devem ser malignos histologicamente, serem distintos e devem ser excluídos se houver a possibilidade de um ser metástase do outro. No entanto, alguns autores discordam desses critérios, pois estudos moleculares recentes têm mostrado que um tumor pode ser envolvido por uma mucosa composta de células geneticamente alteradas, a partir de um clone de células comuns.¹ Portanto, os resultados sugerem que a presença de mucosa geneticamente modificada em uma ou mais margens de ressecção cirúrgica é um fator de risco para o desenvolvimento de segundo tumor primário, podendo assim identificar os pacientes de risco. Contudo, há poucos dados disponíveis sobre o papel dos fatores etiológicos e meios de prevenção nesses pacientes.¹⁷⁻¹⁸

Os segundos tumores primários podem ser sincrônicos que se desenvolvem a menos de seis meses do primeiro tumor primário, ou metacrônicos, que surgem após esse período. A literatura relata uma taxa anual de segundo tumor primário metacrônico que varia entre 3% e 10% para pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço, o que caracteriza um risco elevado.¹ Alvarez Marcos et al.²⁶ relataram uma incidência de 87% de tumores metacrônicos, seguido por 9% sincrônicos e 4% simultâneos. Verificou-se que o desenvolvimento desses tumores ocorre especialmente nos três primeiros anos após o diagnóstico do tumor primário, permanecendo constante até o sétimo ano. A diferenciação entre a recorrência do tumor primário e segundo tumor primário muitas vezes não tem sido possível. Além disso, não podemos descartar a hipótese do desenvolvimento de tumores induzidos por radiação. Para esclarecer esta circunstância, pode-se recorrer ao estudo genético do DNA dos tumores, concluindo-se que seriam iguais a neoplasia recorrente do tumor inicial e as metástases, e semelhantes ou diferentes se fosse um segundo tumor ou tumor radioinduzido. Esta abordagem parece bastante sólida, mas tem a limitação da heterogeneidade genética vista em muitos desses tumores.¹⁷⁻¹⁹

A incidência de segundo tumor primário relatada varia em média de 2 a 3% de novos casos por ano.¹⁷⁻¹⁸ Para pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço

esse risco médio anual aumenta, variando de 4 a 6%.¹⁷ Portanto, o risco de desenvolver um segundo tumor primário após um câncer de cabeça e pescoço pode dobrar em relação aos tumores primários em outras regiões. Rossini et al.¹⁴ e León et al.²⁰ descrevem um risco anual de 3,8% para o segundo tumor, 5,1% para o terceiro, e 7,8% para o quarto.²⁰

Alvarez Marcos et al.²⁶ observaram em 11% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço o desenvolvimento de um segundo tumor primário na laringe supra glótica (21%) e cavidade oral (16%), especialmente na área da cabeça e pescoço (47%), pulmão (32%) e esôfago (11%). Foram encontrados tumores associados à recidiva (14%) e metastáticos a distância (12%), e por fim, os segundos tumores múltiplos comuns (11,5%). Para Braakhuis et al.¹, a frequência desses segundos tumores em pacientes com câncer bucal ou orofaríngea foi de 17% a 30%.

Elevados níveis de tabagismo e consumo de álcool são determinantes para o desenvolvimento desses tumores. Porém, verificou-se uma maior frequência de segundo tumor primário de esôfago relacionado à ingestão de álcool, embora muitos autores tenham descrito um risco maior de neoplasia de esôfago entre os fumantes.¹⁴⁻¹⁵

Numerosos estudos demonstraram que pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço têm um risco aumentado de segundo tumor maligno, particularmente no trato-aerodigestivo.^{14,17-19}

O câncer de cabeça e pescoço associado à neoplasia de esôfago como um segundo tumor primário, embora bem conhecido, varia consideravelmente na literatura, com taxas de prevalência entre 7,36% a 36%.^{5,14} Similar ao que ocorre em neoplasias de cabeça e pescoço, câncer de esôfago é raro entre jovens e aumenta sua taxa com a idade, sugerindo como causa, uma exposição prolongada a agentes carcinógenos, tais como etanol e tabaco.⁵ No entanto, os resultados de Min-Chi et al.¹³ e Albright et al.²¹ mostram que pacientes com câncer bucal, faringe e laringe, o risco de desenvolver um segundo câncer de esôfago ou de pulmão foi maior em pacientes mais jovens, particularmente aqueles diagnosticados em idade menor de cinquenta anos, tabagistas e etilistas.

O câncer de laringe é frequentemente associado com segundo tumor primário de pulmão e de cavidade oral, enquanto que os tumores da faringe desenvolvem mais segundo tumor primário de esôfago.¹⁹ Para Min-Chi et al.¹³ o tumor primário de laringe apresentou maior risco de desenvolver segundas neoplasias primárias sem especificação, seguido por orofaringe, enquanto tumor de nasofaringe apresentou menor risco.

Carcinoma da nasofaringe é uma neoplasia maligna menos comum em cabeça e pescoço. Durante o tratamento, os pacientes podem ter um alto risco de desenvolvimento de um segundo tumor maligno radioinduzido. Há um relato na literatura de um paciente com carcinoma de nasofaringe tratado com radioterapia que, posteriormente desenvolveu um ameloblastoma, sendo um tumor de origem odontogênica, não podendo ser considerado um tumor radioinduzido.²² Para Hong et al. o aumento da incidência de câncer nesses pacientes, após o tratamento, provavelmente, não está relacionado diretamente à radioterapia.⁹

Outro relato apresenta o caso de um paciente afetado por um osteossarcoma radioinduzido após a radioterapia de um carcinoma adenoide cístico da glândula parótida esquerda, após 12 anos.²⁻²³

Segundo Hong et al. a radioterapia aumentou significativamente a incidência de tumor radioinduzido cinco anos após tratamento. A maioria dos segundos tumores primários ocorreu no trato aero digestivo superior, com um período de latência curta.⁹

Os homens são aproximadamente três vezes mais propensos a desenvolver carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (cavidade oral, faringe e laringe) que as mulheres. Poucos estudos prospectivos examinaram a associação entre tabagismo e câncer de cabeça e pescoço em mulheres, embora as taxas de tabagismo nas mulheres estejam aumentando rapidamente em todo o mundo. Por outro lado, vários grandes estudos caso-controle mostraram maiores taxas de risco associado ao tabagismo em mulheres que em homens.⁵ No estudo de Freedman et al.⁵, as mulheres fumantes tiveram um risco maior de desenvolver câncer de cabeça e pescoço que os homens fumantes. No entanto, em não fumantes a incidência de câncer em mulheres é cinco vezes menor que em homens. O mesmo aconteceu para ex-fumantes e recorrentes. Portanto, a incidência de câncer de cabeça e pescoço foi maior em homens, mas o risco associado ao tabagismo foi

maior em mulheres. Isso sugere que os homens são preferencialmente expostos a fatores de risco adicionais como predisposição genética, hábitos alimentares, traumas crônicos de próteses, exposição ao sol.

2.1 OBJETIVOS

Este estudo tem como objetivo verificar a incidência de segundos tumores primários em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em 7 anos, identificar o tempo entre o diagnóstico do primeiro tumor e do segundo tumor primário e o tempo de sobrevivência entre diagnóstico inicial e o óbito, se for o caso.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3 MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho pelo parecer CEPFHC 91/11 (Anexo A). Foram utilizados dados, contidos nos prontuários de pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, através do serviço de Registro Hospitalar de Câncer da instituição. Para restringir o número de pacientes, foram selecionados 1445 prontuários de pacientes do sexo masculino acima de quarenta e cinco anos, num período de 2003 a 2010 com diagnóstico de câncer com localização nas seguintes topografias: base da língua e outras partes não especificadas da língua, assoalho de boca, orofaringe, hipofaringe e laringe. Destes, 384 prontuários foram excluídos por falta de dados, totalizando 1061 pacientes. Todos os dados foram observados pelo mesmo pesquisador: cor, naturalidade, tabagismo e etilismo, diagnóstico e localização do tumor primário, ocorrência de metástase e recidiva, ocorrência do segundo e/ou terceiro tumor primário, tempo entre o aparecimento de primeiros, segundos e terceiros tumores, tratamento e tempo de sobrevida entre diagnóstico inicial e óbito. Foram considerados ex-tabagistas e ex-etilistas os pacientes que deixaram de beber e fumar há um ou mais anos.

A definição de segundo tumor primário seguiu os critérios estabelecidos por Warren e Gates: os tumores foram confirmados como malignos histologicamente. Pelos critérios, foram incluídos tumores que se encontravam em posições geograficamente distintas e não conectados por alterações teciduais, os tumores metastáticos foram diferenciados e identificados.⁸

3.1 ANÁLISE ESTATÍSTICA

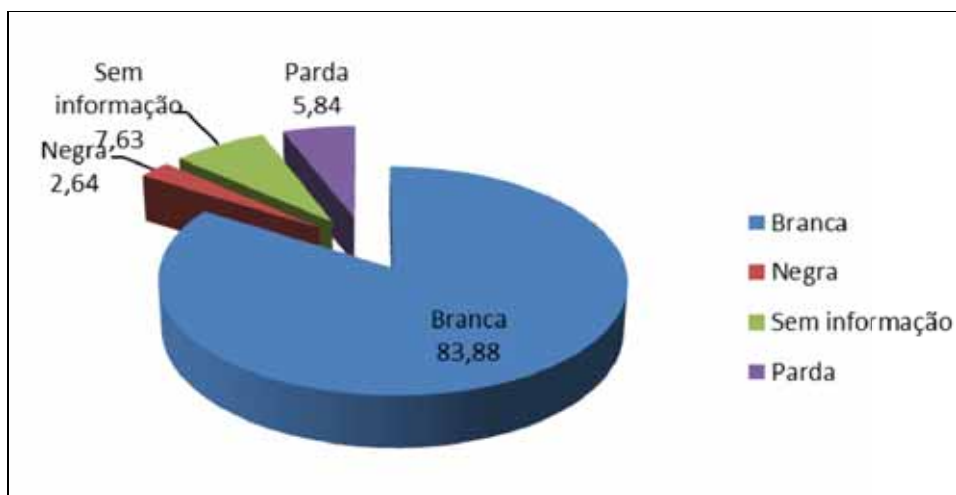
Os dados obtidos na avaliação dos prontuários foram transferidos em uma planilha geral no programa Excel e submetidos à análise estatística descritiva para obtenção dos resultados. Estes foram expressos em tabelas e gráficos.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Observou-se que 83,88% dos pacientes eram de cor branca, 5,84% da cor parda e 2,64% da cor negra (Figura 2).

Figura 2 - Distribuição dos pacientes segundo raça



Segundo a declaração sobre tabagismo e etilismo, 76,34% se declararam só tabagistas (Figura 3), 57,78% só etilistas (Figura 4) e 53,2% tabagistas e etilistas (Figura 5).

Figura 3 - Distribuição dos pacientes segundo declaração sobre tabagismo

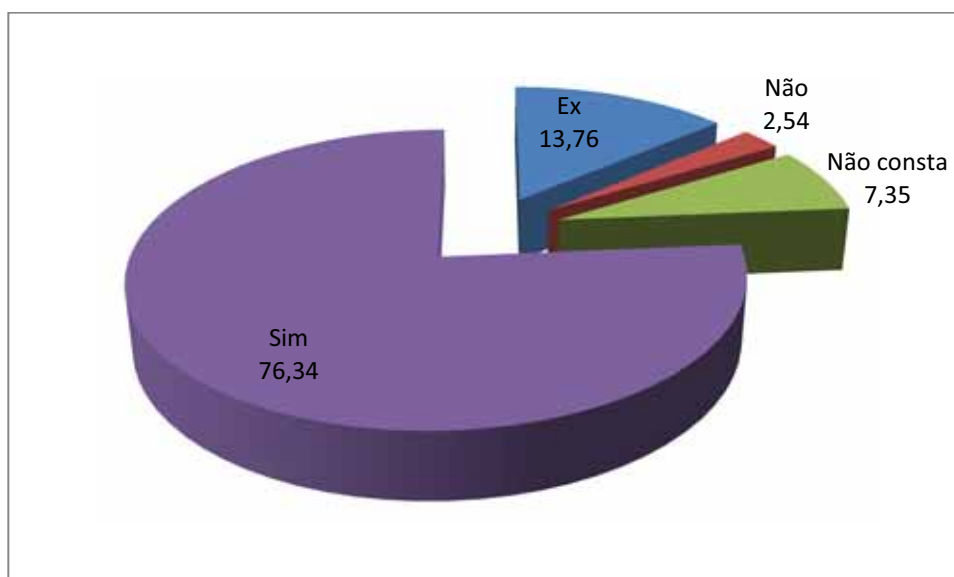
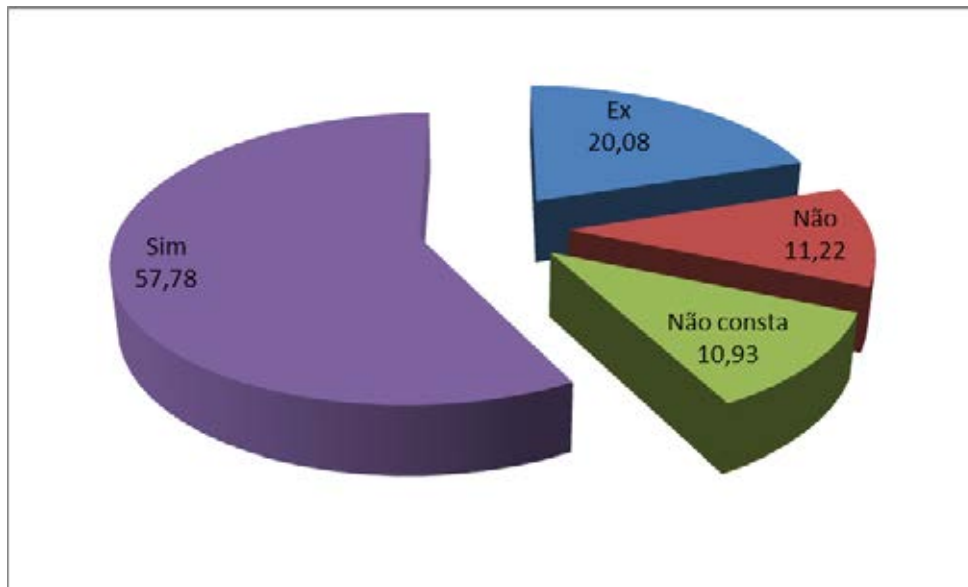
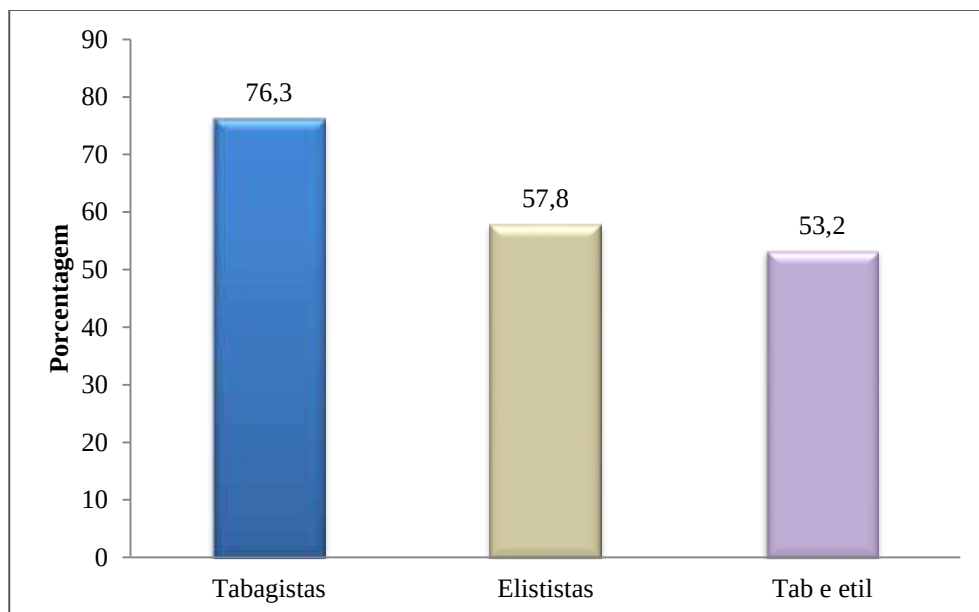


Figura 4 - Distribuição dos pacientes segundo declaração sobre etilismo**Figura 5** - Distribuição dos pacientes segundo declaração sobre tabagismo e etilismo

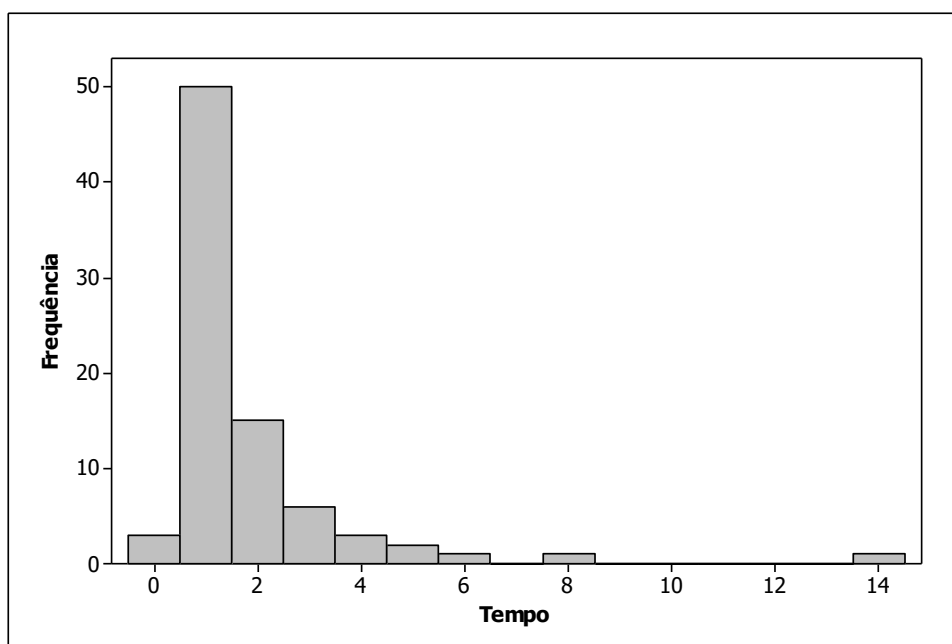
Na Tabela 1 observou-se que o tempo médio entre o diagnóstico do tumor primário e o diagnóstico do segundo ou terceiro tumor foi de 2,9 anos e a sobrevida desses pacientes, ou seja, o tempo médio entre o diagnóstico inicial até o óbito foi de 1,8 anos. O tempo médio de desenvolvimento de metástases ocorreu 1,7 anos após o diagnóstico do tumor primário. As três variáveis apresentaram grande coeficiente de variabilidade.

Tabela 1 - Média, desvio-padrão, mediana, moda, mínimo e máximo e coeficiente de variação, referentes aos tempos até a metástase, até o segundo ou terceiro tumor e até o óbito (anos)

	Até a metástase	Aparecimento do segundo/terceiro tumor	Do diagnóstico ao óbito
Média	1,7	2,9	1,8
DP	1,9	3,3	1,9
Mediana	1,0	1,9	1,3
Moda	1,0	1,0	1,0
Mínimo	0,3	0,3	0,1
Máximo	14,0	20,0	15,0
CV	114,0	114,3	102,3

De acordo com o histograma da Figura 6, 48% dos pacientes desenvolveram metástase de 0,5 a 1,5 anos após o tumor primário.

Figura 6 - Histograma referente ao tempo até o aparecimento da metástase (anos)



E no histograma da Figura 7, 45% dos pacientes que desenvolveram segundos ou terceiros tumores primários ocorreu 1 a 3 anos após o tumor primário. A grande maioria dos pacientes evoluiu a óbito em até 2,5 anos (Figura 8).

Figura 7 - Histograma referente ao tempo até o aparecimento do segundo/terceiro tumor (anos)

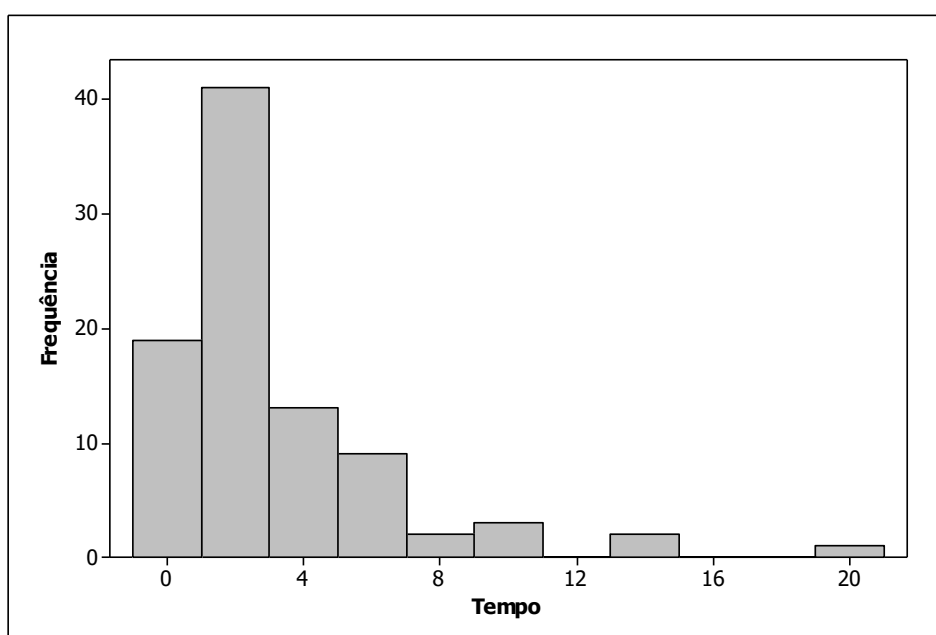
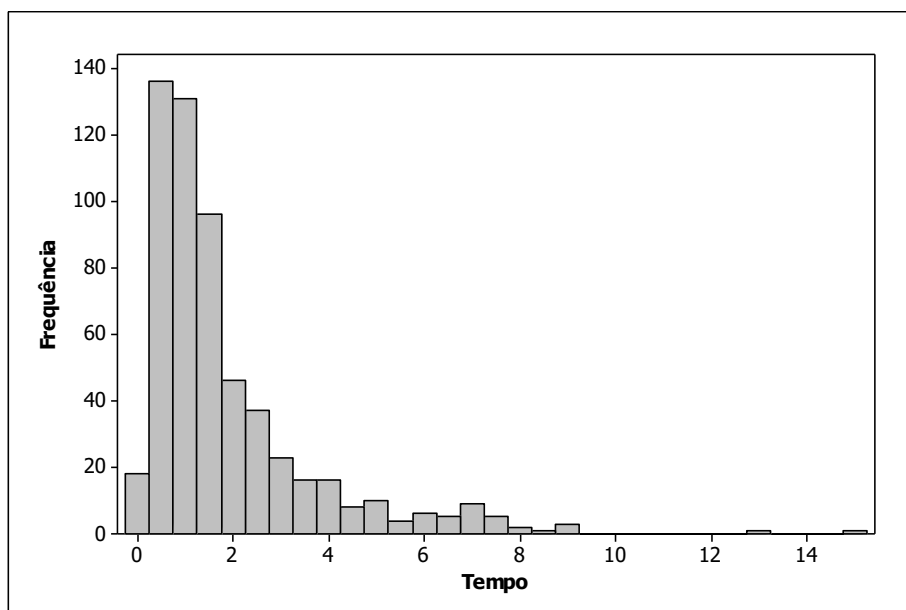


Figura 8 - Histograma referente ao tempo do diagnóstico até o óbito (anos)

Verificou-se que 38,5% dos pacientes avaliados apresentaram o tumor primário do tipo carcinoma espinocelular localizado em laringe e 28,7% em língua (Figuras 9 e 10). E 16,3% apresentaram outros tipos tumorais como sarcomas, linfomas, carcinoma neuroendócrino, urotelial papilífero, etc.

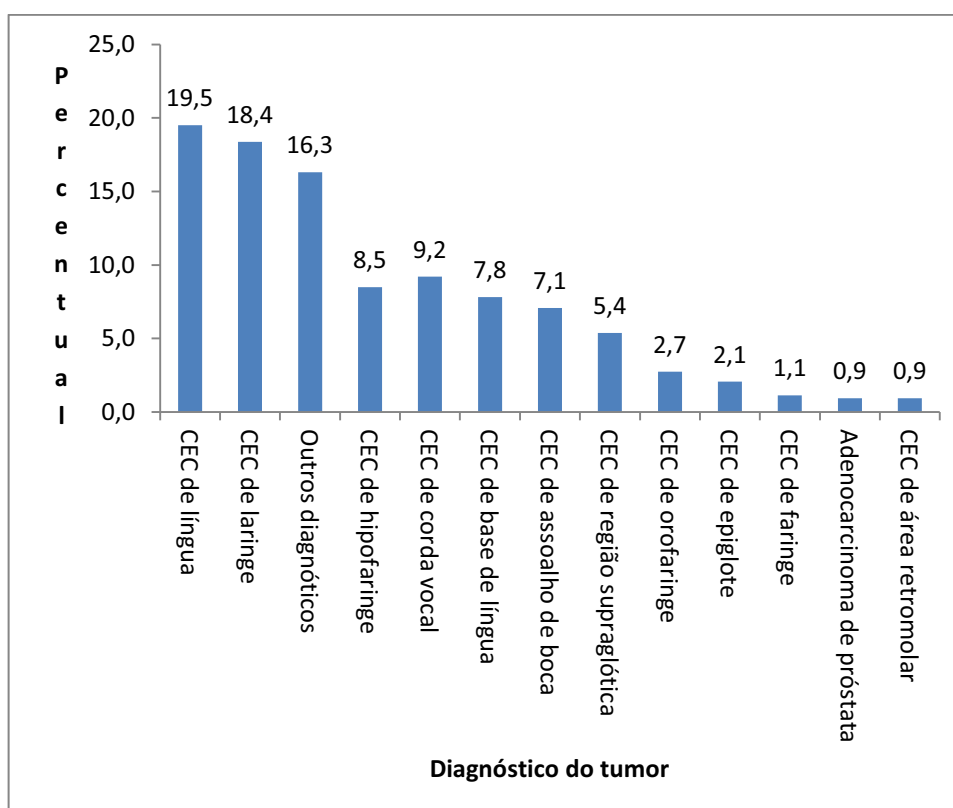
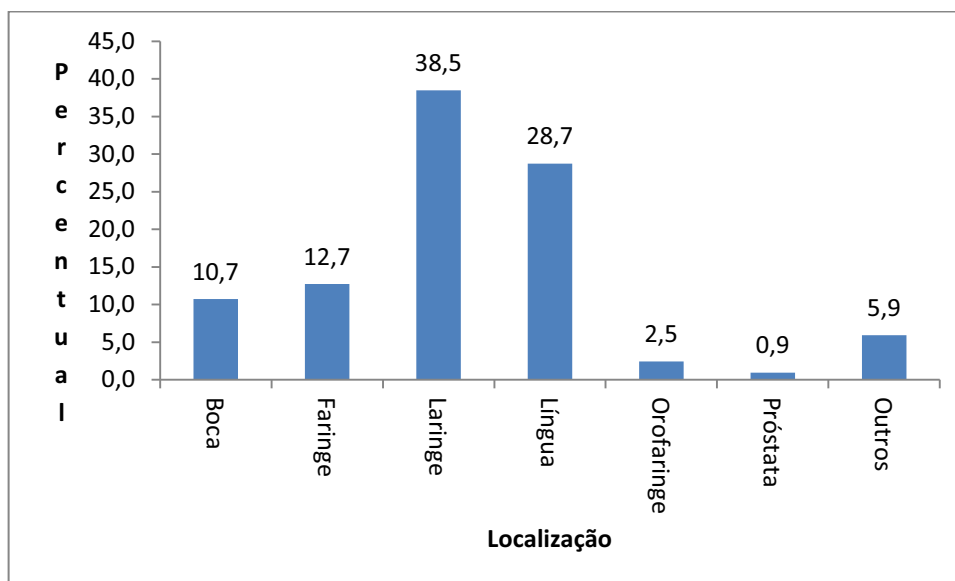
Figura 9 - Distribuição dos pacientes segundo diagnóstico do tumor primário

Figura 10 - Distribuição dos pacientes segundo localização do tumor

Somente 23,9% desenvolveram metástase (Figura 11) e 85,9% destas foram localizadas em nódulos cervicais (Figura 12).

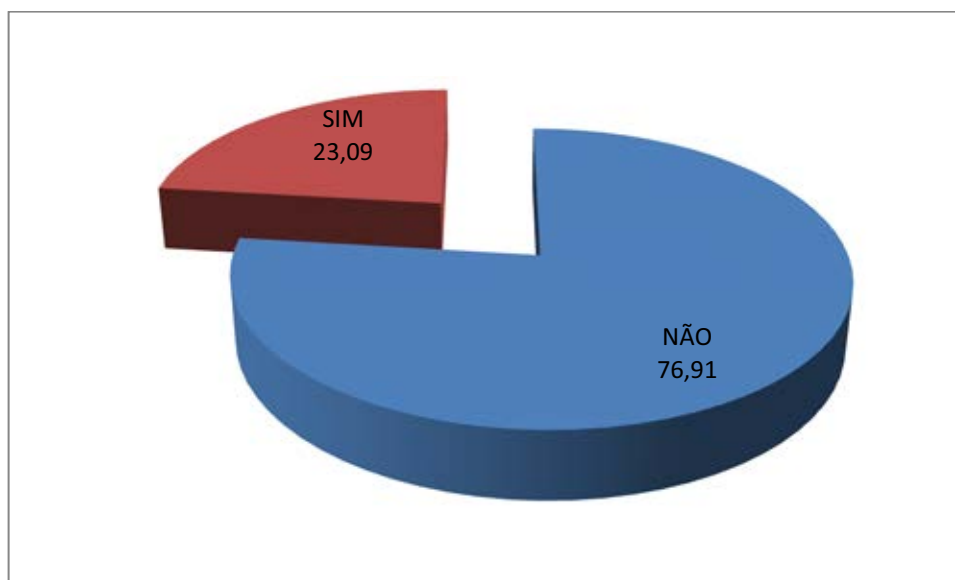
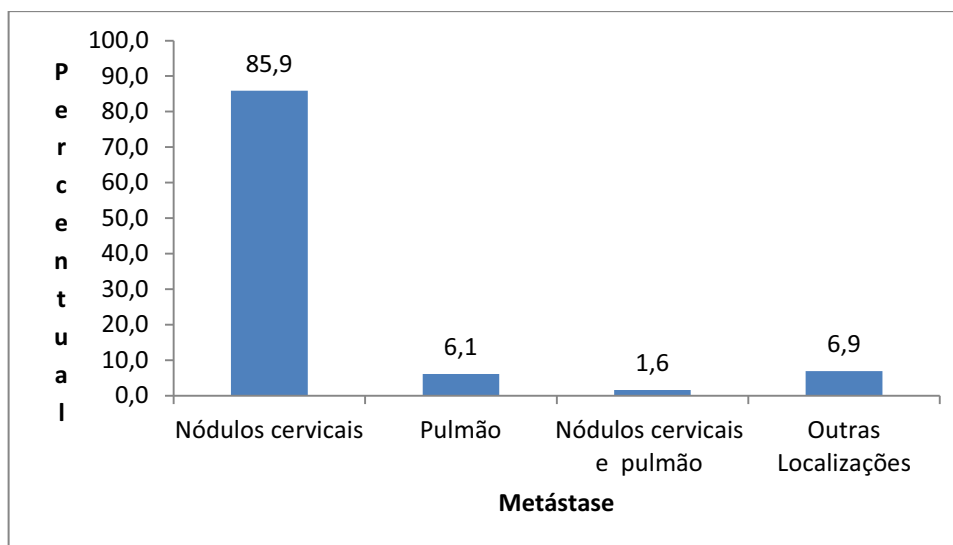
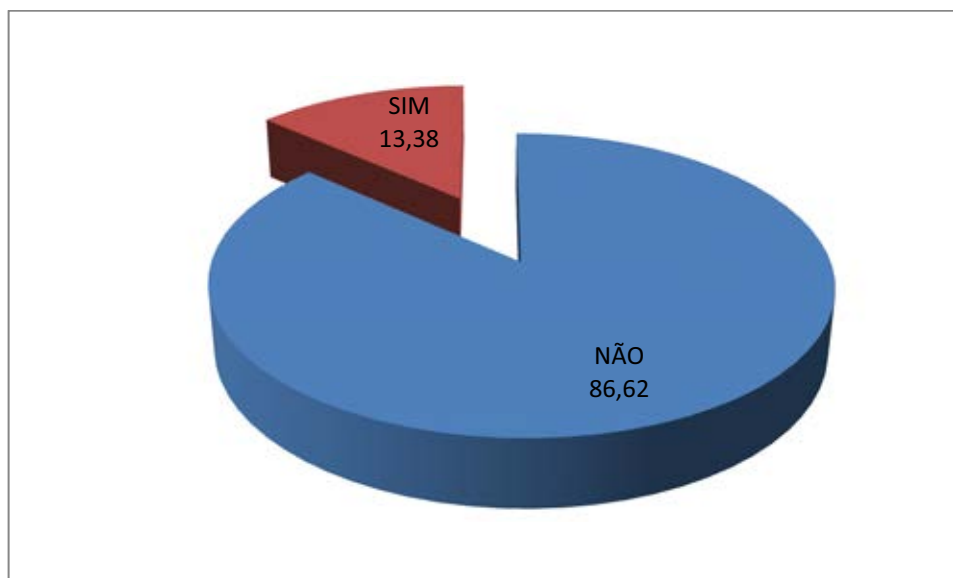
Figura 11 - Distribuição dos pacientes segundo presença de metástase

Figura 12 - Distribuição dos pacientes segundo localização da metástase (N=245)



Observou-se, ainda que 13,38% dos pacientes tiveram recidivas (Figura 13) com localização na região de cabeça e pescoço.

Figura 13 - Distribuição dos pacientes segundo recidiva



Do total de pacientes 8,95% dos pacientes desenvolveram segundos ou terceiros tumores primários (Figura 14), sendo 20% CEC de esôfago e 20% CEC de laringe, 11,6% CEC de língua, 6,3% CEC de hipofaringe e 3,2% CEC de pulmão (Figura 15).

Figura 14 - Distribuição dos pacientes segundo presença de segundo ou terceiro tumor

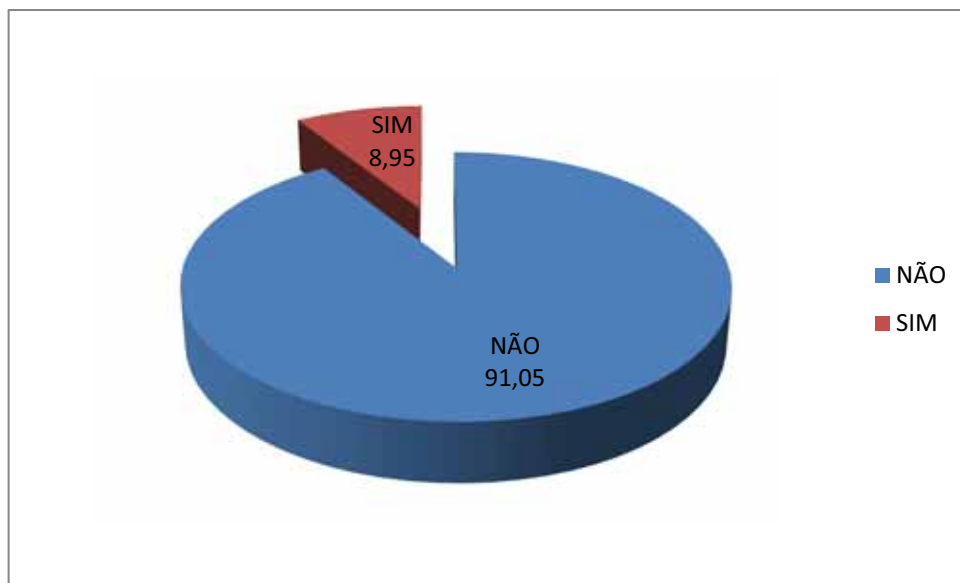
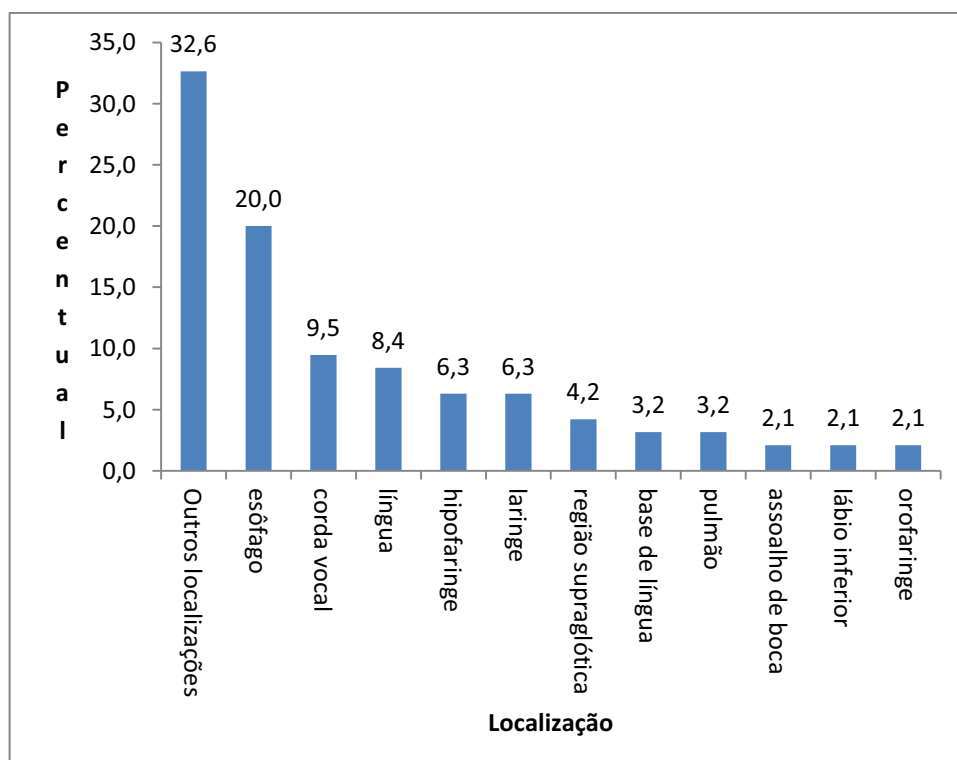


Figura 15 - Distribuição dos pacientes segundo localização do segundo ou terceiro tumor (N=95)



Do total de pacientes 35,7% dos pacientes foram submetidos a tratamento com radioterapia e quimioterapia (Figura 16) e 72,76% foram a óbito (Figura 17).

Figura 16 - Distribuição dos pacientes segundo tipo de tratamento realizado

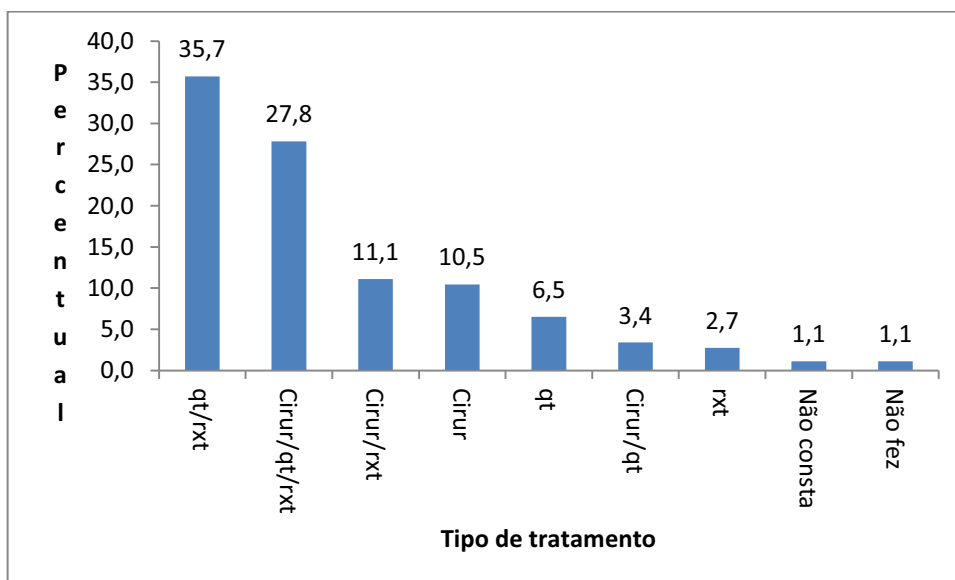
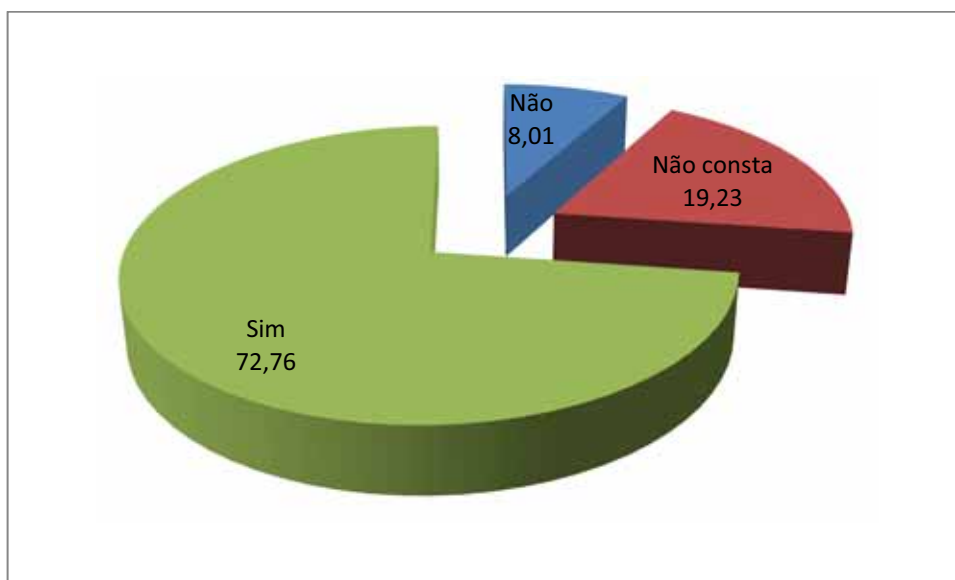


Figura 17 - Distribuição dos pacientes segundo óbito



Na Tabela 2 observou-se a grande variabilidade de localização de segundos e terceiros tumores primários, foram encontrados 7 pacientes desenvolveram um segundo e um terceiro tumor primário e 1 paciente que desenvolveu um quarto tumor primário. Na Tabela 3, observou-se 8 pacientes com segundos ou terceiros tumores do tipo adenocarcinoma e um paciente que teve leucemia mieloide aguda como segundo tumor.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo localização quando surgiu o segundo ou terceiro tumor (N=95)

Localização	Números de casos
Estômago	4
Colo retal	1
Epiglote	2
Próstata	2
Língua	12
Tireoide	1
Orelha	2
Assoalho de boca	3
Faringe	2
Área retromolar	2
Bexiga	1
Palato	1
Amígdala	2
Base de língua	3
Cartilagem cricoide	1
Corda vocal	9
Esôfago	20
Hipofaringe	8
Lábio inferior	2
Laringe	11
Mandíbula	1
Orofaringe	4
Pele da face	2
Tórax	1
Pulmão	3
Rebordo alveolar	2
Rinofaringe	1
Couro cabeludo	1
Leucemia mieloide aguda	1

Tabela 3 - Distribuição dos segundo ou terceiro tumores (N=95)

Diagnóstico	Números de casos
Adenocarcinoma gástrico	3
Adenocarcinoma de colo retal	1
Adenocarcinoma gástrico e carcinoma "in situ" de epiglote	1
Adenocarcinoma de próstata	1
Adenocarcinoma de próstata após 2 anos/CEC de língua após 3 anos	1
Adenocarcinoma de tireoide	1
Adenoma pleomorfo infra-auricular	1
Carcinoma "in situ" de assoalho de boca	1
Carcinoma "in situ" de epiglote e CEC de língua	1
Carcinoma "in situ" de faringe	1
Carcinoma "in situ" de língua	1
Carcinoma mucoepidermóide em área retromolar direita	1
Carcinoma urotelial papilífero de bexiga	1
Carcinoma "in situ" de laringe	1
Carcinoma "in situ" de língua após 2 anos/CEC de orelha após 3 anos/CEC de palato após 5,5 anos/CEC de faringe após 6 anos	1
CEC de amígdala	1
CEC de assoalho de boca	2
CEC de base de língua	3
CEC de cartilagem cricoide e hipofaringe	1
CEC de corda vocal	9
CEC de esôfago	20
CEC de hipofaringe	6
CEC de lábio inferior	2
CEC de laringe	5
CEC de laringe (segundo) / CEC hipofaringe (terceiro) após 5 anos	1
CEC de língua	8
CEC de mandíbula e pele	1
CEC de orofaringe	2
CEC de pele da face	1
CEC de pele de tórax	1
CEC de pilar anterior esquerdo e amígdala	1
CEC de pulmão	3
CEC de rebordo alveolar	1
CEC de região supraglótica	4
CEC de rinofaringe	1
CEC de úvula	1
CEC em área retromolar	1
CEC em couro cabeludo	1
Leucemia mieloide aguda	1

De acordo com os dados das Tabelas 2 e 3, verificou-se neste estudo que nem todos os segundos tumores primários estão associados aos fatores de risco relacionados ao tabagismo e ao etilismo. Observaram-se tumores associados a fatores de riscos adicionais como exposição ao sol no caso do carcinoma espinocelular em couro cabeludo, pele da face e pele do tórax. E, além disso, tumores não associados como adenocarcinoma de próstata, colo retal e tireóide; carcinoma urotelial papilífero de bexiga e leucemia mielóide aguda.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Nesse estudo foram avaliados 1061 pacientes do sexo masculino acima de 45 anos, portadores de neoplasias de cabeça e pescoço, num período de 7 anos (2003-2010). A maior incidência desses tumores e de segundos tumores primários ocorre em pacientes de ambos os sexos com idade acima de 40 anos.²¹ Os homens, em geral são aproximadamente três vezes mais propensos a desenvolverem neoplasias de cabeça e pescoço que as mulheres.⁵ Isso porque, talvez eles estejam expostos a fatores de riscos adicionais como por exemplo predisposição genética, hábitos alimentares, traumas crônicos de próteses e exposição maior ao sol. Segundo Bosetti et al.²⁴ em termos de avaliação de risco individual e implicações clínicas, os resultados indicaram que os pacientes jovens com câncer de cabeça e pescoço, embora raros, apresentaram um risco particularmente elevado de desenvolver outro câncer primário na mesma região. Porém, as taxas de segundo tumor primário na quinta década de idade ainda foram de fato semelhantes ou maiores do que as taxas de todos os cânceres da população em geral com a idade entre 40 a 49 anos.

Para Chu et al.¹⁰ quanto mais jovem o paciente desenvolve um tumor primário, maior será o risco de desenvolvimento de um segundo tumor, provavelmente por causa da sobrevivência maior esperada em tais pacientes. Já Raghavan et al.¹¹ afirmam que os pacientes com menos de 40 anos com um carcinoma espinocelular de laringe são significativamente menos propensos a desenvolver um segundo primário que pacientes mais velhos. Isso porque, os pacientes mais jovens têm um melhor resultado no tratamento a longo prazo do que aqueles acima de 40 anos que são mais expostos às condições de comorbidade, tais como a doença cardiopulmonar, alcoolismo e tabagismo crônicos. Portanto, diante de tais referências citadas, selecionou-se o grupo de maior risco para o estudo.

Em relação aos fatores etiológicos para o câncer de cabeça e pescoço e suas complicações, observou-se que 83,88% dos pacientes eram de cor branca, 76,34% tabagistas e 57,78% etilistas. Esses dados foram obtidos de acordo com a declaração pessoal do paciente. Sabe-se que o desenvolvimento de câncer de cabeça e pescoço está diretamente relacionado aos hábitos de beber e fumar, e a

exposição prolongada a esses fatores aumenta a chance de desenvolvimento de segundos tumores primários no trato aéreo digestivo. Embora, neste estudo os pacientes da cor branca foram predominantes, acredita-se não haver relação entre a raça e maior predisposição a câncer de cabeça e pescoço. León et al.²⁰ realizaram um estudo caso-controle para avaliar a influência da persistência de tabaco e álcool sobre o risco de segundos tumores primários em pacientes tratados por carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Os autores identificaram uma forte associação entre a continuidade do consumo de tabaco e álcool, com o desenvolvimento desses tumores após o tratamento do tumor primário, sendo o hábito responsável pelo desenvolvimento de, pelo menos, 33% do surgimento desses tumores. Isso mostra que a concomitância desses hábitos aumenta o risco para desenvolvimento de segundos tumores primários na região de cabeça e pescoço.

Verificou-se que 38,5% dos pacientes avaliados neste estudo apresentaram o tumor primário do tipo carcinoma espinocelular localizado em laringe e 28,7% em língua. Para Min-Chi et al.¹³ o tumor primário de laringe apresentou maior risco de desenvolver segundas neoplasias primárias sem especificação, seguido por orofaringe, enquanto tumor de nasofaringe apresentou menor risco. Já para tumores de língua, Li et al.²⁵ observaram que em 329 pacientes com carcinoma espinocelular de língua, 9% desenvolveram segundo tumor primário, o que caracteriza um risco elevado.

Somente 23,9% desenvolveram metástase e 85,9% destas foram localizadas em nódulos cervicais. Observou-se, ainda que 13,38% dos pacientes tiveram recidivas localizadas na região de cabeça e pescoço. No estudo de Alvarez Marcos et al.²⁶ foram encontrados 14% de tumores associados à recidiva e 12% de metástase a distância.

Neste estudo, do total de 1062 pacientes, 8,95% desenvolveram segundos ou terceiros tumores primários, incidência muito próxima da encontrada por Li et al.²⁵ e Kramer et al.³² Na literatura há grande variabilidade de taxas de segundos tumores primários. As diferenças de interpretação dos critérios para identificação destes tumores e a metodologia utilizada em diferentes estudos complicam ainda mais a comparação de incidências. Em relação à interpretação dos critérios de Warren e Gates⁸, observa-se que a comprovação de malignidade em ambos se dá facilmente pelo exame histopatológico. Mas na literatura não há um consenso sobre a que

distância devem estar os tumores para diferenciá-los em primeiro e segundo. Hoje, a diferenciação entre a metástase e esses tumores é possível graças a estudos moleculares.⁹

A incidência de segundo tumor primário relatada varia em média de 2 a 3% de novos casos por ano.¹⁷⁻¹⁸ Para pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço esse risco médio anual aumenta, variando de 4 a 6%.¹⁷ Rossini et al.¹⁴ e León et al.²⁰ descrevem um risco anual de 3,8% para os segundos tumores, 5,1% para os terceiros tumores, e 7,8% para os quarto tumores.²⁰ Para Kramer et al.³² 9,2% de pacientes com câncer de orofaringe desenvolveram um segundo tumor primário, 1,5% por terceiro tumor e 0,2% um quarto tumor. Para Braakhuis et al.¹ a frequência desses segundos tumores em pacientes com câncer bucal ou orofaríngea foi de 17% a 30%. Para Rennemo et al.²⁷ a prevalência de segundos tumores foi de 7,3% enquanto para Raghavan et al.¹¹ o risco de desenvolver um segundo tumor foi estimado em 4% a 7% ao ano.

Em nosso estudo os segundos tumores primários foram identificados em: 20% no esôfago e 20% na laringe; 15,2% em cavidade oral sendo 11,6% de língua; 6,3% de hipofaringe, 3,2% de pulmão, e, por fim, dois casos de tumores múltiplos. Alvarez Marcos et al.²⁶ observou em 11% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço o desenvolvimento de um segundo tumor primário na laringe supraglótica (21%) e cavidade oral (16%), especialmente na área da cabeça e pescoço (47%), pulmão (32%) e esôfago (11%), e por fim, os segundos tumores múltiplos comuns (11,5%).

Segundo Chen et al.²⁸ o segundo tumor primário de esôfago apresentou a menor incidência 5,5% e no trabalho de Van der Haring et al.²⁹ foi de apenas 0,59%. Enquanto em nosso estudo o tumor de esôfago foi o mais incidente (20%).

Para Morris et al.³⁰ a localização do segundo tumor primário mais incidente após os localizados na cabeça pescoço, pulmão e esôfago, foi o câncer colo retal. Em nosso estudo foi encontrado somente um caso de segundo tumor colo retal. Riscos significativamente elevados, mas em menor número dos segundos tumores primários foram identificados em vários outros locais como bexiga, estômago, fígado, glândulas salivares, e linfoma, próstata. O que concorda com achados deste estudo.

Para Li et al.²⁵ a incidência de segunda lesão primária no carcinoma espinocelular de língua tem sido relatada como sendo entre 12% e 21%. Em nosso trabalho foram encontrados 11,6% de segundos tumores primários em língua, o segundo tipo mais incidente.

Chu et al.¹⁰ concluiu que a região de cabeça e pescoço foi o local mais comum de segundos tumores primários (37%), seguido de pulmão (25%) e do esôfago (18%), em nosso estudo o segundo tumor de pulmão foi o menos incidente talvez por confusão com metástase, 6,1% de todas as metástases foram localizadas no pulmão.

Para Vaamonde et al.³¹ a prevalência de segundos tumores primários na população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço é de 7,5%. A maior parte deles foi localizada na cabeça e pescoço, pulmão, ou esôfago do tipo carcinomas espinocelular o que está de acordo com nosso trabalho. Os tumores que mais produziram segundos primários foram àqueles localizados na cavidade oral. Em nosso trabalho o tumor que mais produziu foi o de laringe.

No estudo Kramer et al.³² os segundos tumores mais incidentes foram câncer de pulmão (38,8%), próstata (14,1%), cabeça e pescoço (9,4%), colo retal (9,4%), trato urinário (6,1%) e esôfago (3,1%). Em nosso estudo o segundo tumor primário de pulmão foi o menos incidente e o de esôfago o mais incidente. Isso talvez tenha relação por que o primeiro tumor mais incidente foi o de laringe. Portanto, observou-se que pacientes com tumor inicial de laringe pode ter um risco mais elevado de ter um segundo tumor de esôfago.¹³⁻²¹

Chen et al.²⁸ afirmou que o intervalo médio entre tumor primário em cavidade oral e o segundo câncer foi de 3,2 anos, o que está de acordo com outros estudos, que variam de 2 a 4 anos. E no nosso estudo, o tempo entre o diagnóstico inicial e o segundo tumor, foi de 2,9 anos. Assim, um maior controle deve ser realizado durante os primeiros cinco anos após o diagnóstico inicial. No entanto, não se pode excluir a possibilidade de que o risco maior seja identificado no primeiro ano de controle, devido a um exame mais frequente ou erro de classificação de uma metástase ou de um segundo tumor primário. Vaamonde et al.³¹ observou que mais de 50% dos segundos tumores primários foram detectados em um período de 1,5 anos após o diagnóstico do primeiro tumor. Esses achados podem ser comparados

ao nosso estudo em que 45% dos segundos tumores primários foram diagnosticados no período de 1 a 3 anos após o tumor primário.

No estudo de Chen et al.²⁸ a sobrevida média após o desenvolvimento de dois tipos de cânceres secundários não é superior a um ano. O mau prognóstico pode ser atribuído ao diagnóstico tardio, ou, em certos pacientes, a incapacidade de receber a terapia radical devido ao tratamento prévio para a malignidade do primeiro tumor. No nosso estudo o tempo médio entre o diagnóstico inicial e o óbito do paciente foi de 1,8 anos, enquanto que o tempo entre o diagnóstico inicial e o surgimento de metástase foi de 1,7 anos. Segundo Vaamonde et al.³¹ a incidência de recidivas loco-regionais e metástases à distância diminui após o primeiro ano pós-tratamento. No estudo de Rennemo et al.²⁷, não houve diferença na sobrevida dos pacientes em relação a um tumor de recorrência local ou um segundo tumor primário.

De acordo com Van der Waal e De Bree¹⁶ 18% desenvolveram um segundo primário durante um período de acompanhamento médio de 8,4 anos. Este valor pode depender da duração do acompanhamento. Existem pontos de vista conflitantes sobre a taxa de sobrevivência dos pacientes tratados por um segundo primário na região da cabeça e pescoço. Alguns autores não mostraram qualquer diferença na sobrevida em 5 anos entre os pacientes tratados para a cabeça e pescoço do tumor primário versus tratamento para um segundo tumor primário. No entanto, Alvarez Marcos et al.²⁶ relatou uma menor sobrevida em 5 anos em pacientes tratados com câncer na região de cabeça e pescoço.

No estudo de Kramer et al.³² 50,2% de todos os pacientes avaliados no estudo foram tratados exclusivamente com cirurgia, enquanto 24,7% dos pacientes foram tratados com cirurgia associada a outros procedimentos. Isso é semelhante a outros trabalhos e demonstra a predominância de cirurgia no tratamento de carcinoma da orofaringe. No nosso estudo 35,7% dos pacientes foram tratados com quimioterapia e radioterapia e 27,8% dos pacientes foram submetidos à cirurgia combinada a estes procedimentos. Os motivos incluem a debilidade dos pacientes que sofrem de tumores primários e da incapacidade para reconstruir defeitos no trato aéreo digestivo superior. Do total de pacientes, 72,76% foram a óbito em decorrência de complicações pelo próprio câncer, falência múltipla de órgãos e outras doenças sistêmicas não associadas ao tumor.

A probabilidade de desenvolvimento de segundos tumores primários é menos elevada em paciente com doença avançada. Os pacientes com recidiva tumoral ou metástase geralmente têm pior prognóstico de viver tempo suficiente para desenvolver esses tumores. Portanto, quanto mais tempo os pacientes sobrevivem ao primeiro tumor, maior o risco de desenvolvimento de um segundo tumor primário.

A ocorrência frequente destes tumores em locais difíceis de serem diagnosticados tais como pulmões e o esôfago, pode levar à detecção tardia e a um mau prognóstico. O desenvolvimento de segundos tumores primários em áreas próximas ao tumor primário, previamente operado ou irradiado limita as opções terapêuticas.

Pesquisas futuras podem se concentrar nos fatores de risco, como a exposição continuada a agentes cancerígenos após o diagnóstico do tumor primário e perfil genético do paciente. Se isto resultar na identificação de fatores prognósticos claros para segundos tumores primários, um esquema de acompanhamento individualizado pode ser desenvolvido de acordo com o risco. Até então, o acompanhamento regular por pelo menos 10 anos é indicado para todos os pacientes tratados de câncer de cabeça e pescoço. Os pacientes também devem ser orientados para identificar possíveis sintomas.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Em nosso estudo, 8,95% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço desenvolveram segundo tumor primário de esôfago e laringe. A maioria dos segundos tumores primários se desenvolveu antes de cinco anos de seguimento, após o diagnóstico do tumor primário. O tempo de vida médio estimado para todos os pacientes avaliados que foram a óbito foi 1,8 anos.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Braakhuis BJ, Tabor MP, René Leemans C, Van der Waal I, Snow GB, Brakenhoff RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. *Head Neck*. 2002; 24:198-206.
2. Belli E, Mazzone N, Rendine G. osteosarcoma radioinduced after adenoid cystic tumor of the parotid gland. *J Craniofac Surg*. 2010; 21:387-89.
3. Ministério da Saúde [Internet]. Instituto Nacional do Câncer [acesso 6 Jun 2013]. Disponível em:
<http://www2.inca.gov.br/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/boca>
4. Ministério da Saúde [Internet]. Instituto Nacional do Câncer [acesso 15 Jun 2013]. Disponível em:
<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/laringe>
5. Freedman ND, Abnet CC, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, Schatzkin A. Prospective investigation of the cigarette smoking–head and neck cancer association by sex. *Cancer*. 2007; 110:1593-601.
6. Priante Priante AV, Castilho EC, Kowalski L P. Second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Curr Oncol Rep*. 2011; 13:132-7.
7. Billroth T. Ein Gesamtbericht über die chirurgische kliniken in Zurich und Wien während der jahre 1870-1876. Erfahrungen auf dem gebiete der prakriscben chirurgie. Berlin: Hirschwald; 1879. p. 258 apud Moertel CG, Dockerty MB, Baggenstoss AH. Multiple primary malignant neoplasms. *Cancer*. 1961; 14:221-30.
8. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932; 16:1358-414.
9. Hong WK, Lippman SM, Itri LM, Karp DD, Lee JS, Byers RM, et al. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 1990; 323:795-801.
10. Chu PY, Chang SY, Huang JL, Tai SK. Different patterns of second primary malignancy in patients with squamous cell carcinoma of larynx and hypopharynx. *Am J Otolaryngol*. 2010; 31:168-74.
11. Raghavan U, Quraishi S, Bradley PJ. Multiple primary tumors in patients diagnosed with hypopharyngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 128:419-25.

12. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953; 6:963-8.
13. Min-Chi C, Ping-Tsung C, Chunghuang HC, Cheng-Ta Y, Chih-Cheng C, Cih-En H, et al. Second primary esophageal or lung cancer in patients with head and neck carcinoma in Taiwan: incidence and risk in relation to primary index tumor site. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 137:115-23.
14. Rossini ARAL, Hashimoto CL, Iriya K, Zerbini C, Baba ER, Moraes-Filho JPP. Dietary habits, ethanol and tobacco consumption as predictive in patients with head and neck neoplasm. *Dis Esophagus*. 2008; 21:316-21.
15. Wang CC, Chen ML, Hsu KH, Lee SP, Chen TC, Chang YS, et al. Second malignant tumors in patients with nasopharyngeal carcinoma and their association with Epstein-Barr virus. *Int J Cancer*. 2000; 87:2283-31.
16. Van der Waal I, De Bree R. Second primary tumours in oral cancer. *Oral Oncol*. 2010; 46:426-8.
17. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, et al. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Cancer*. 2005; 103:2326-33.
18. Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter-Schippers HJ, Van der Wal JE, Snow GB, Leemans RC, et al. multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am J Pathol*. 2002; 161:1051-60.
19. Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Hermesen MAJA, Cuesta Albalad MP, Fernández Espina H, Suárez Nieto C. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006; 57:462-6.
20. León X, Martínez V, López M, García J, Quer M. Risk of third and fourth tumors in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2010; 32:1467-72.
21. Albright JT, Karpati R, Topham AK, Spiegel JR, Sataloff RT. Second malignant neoplasms in patients under 40 years of age with laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2001; 111:563-7.
22. Chuang FH, Wang WC, Shen YH, Lin LM, Chen YK. Occurrence of ameloblastoma in a patient with nasopharyngeal carcinoma after treatment by irradiation. *Spec Care Dentist*. 2010; 30:27-8.
23. Kochbati L, Boussen H, Gritli S, Besbes M, Benna F, Saadi A, et al. Secondary mandibular fibrosarcoma after chemoradiotherapy for undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. Report of a case and literature review. *Cancer Radiother*. 2001; 5:283-6.

-
24. Bosetti C, Scelo G, Chuang SC, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, et al. High constant incidence rates of second primary cancers of the head and neck: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer*. 2011; 129:173-9.
 25. Li Z, Seah TE, Tang P, Ilankovan V. Incidence of second primary tumours in patients with squamous cell carcinoma of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011; 49:50-2.
 26. Alvarez Marcos CA, Llorente Pendás JL, Franco Gutiérrez V, Hermesen MA, Franco Albalad MP, Fernández Espina H, et al. Second primary tumors in head and neck cancer. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2006; 57:462-6.
 27. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Outcome of local failures after oral cancer – recurrence vs. second primary. *J Oral Pathol Med*. 2010; 39:657-61.
 28. Chen PT, Kuan FC, Huang CE, Chen MF, Huang SH, Chen MC, et al. Incidence and patterns of second primary malignancies following oral cavity cancers in a prevalent area of betel-nut chewing: a population-based cohort of 26,166 patients in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol*. 2011; 41:1336-43.
 29. Van der Haring IS, Schaapveld MS, Roodenburg JL, de Bock GH. Second primary tumours after a squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx using the cumulative incidence method. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 38:332-8.
 30. Morris LG, Sikora AG, Hayes RB, Patel SG, Ganly I. Anatomic sites at elevated risk of second primary cancer after an index head and neck cancer. *Cancer Causes Control*. 2011; 22:671-9.
 31. Vaamonde P, Martín C, Del Río M, LaBella T. Second primary malignancies in patients with cancer of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129:65-70.
 32. Kramer FJ, Janssen M, Eckardt A. Second primary tumours in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2004; 8:56-62.

ANEXO

ANEXO A – Aprovação do projeto de pesquisa pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Fundação Hospital Amaral Carvalho

Rua Dr. Miranda Junior, 16, Jardim Alvorada – CEP 17.210-300 – Jaú / SP - ☎ (014) 3602-1194 – Ramal - 1552.

Parecer CEPFHAC – 091/11.

Projeto de Pesquisa:

"Segundo Tumor Primário em Pacientes com Neoplasia de Cabeça e Pescoço, antes e após Radioterapia"

Documentos Analisados:

✓ Projeto de Pesquisa Completo

Responsável pelo Estudo:

Autoria – Nádia Juliana Devides – Graduada em Odontologia e Especialista em Implantodontia.

Orientador: Batista de Oliveira Junior – médico da Fundação Amaral Carvalho

Co-orientador: Dr. Paulo Eduardo de Abreu Machado

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho analisou os documentos supracitados na 71ª reunião ordinária realizada no dia 26 de agosto de 2011. Segue abaixo as considerações feitas pelo relator:

"O presente projeto de pesquisa tem como objetivo verificar a incidência e prevalência de segundo tumor primário em pacientes com neoplasia de cabeça e pescoço, antes e após o tratamento radioterápico.

Trata-se de um estudo retrospectivo que será realizado por meio de coleta de dados nos prontuários dos pacientes masculino com neoplasia de cabeça e pescoço tratados com radioterapia, com idade acima de 45 anos e no período de 10 anos. Serão anotados o tempo decorrido entre o primeiro e o segundo tumor primário, suas localizações anatômicas e tipo histológico.

O projeto contém autorização dos chefes das unidades de cabeça e pescoço, do serviço de arquivo médico (SAME) e do serviço de registros hospitalares de câncer do Hospital Amaral Carvalho. Inclui declaração que não haverá ônus financeiro para a instituição.

Em meu parecer sugiro aprovação deste projeto este comitê de ética em pesquisa."

Diante do exposto, manifestamo-nos pela aprovação sem restrições dos documentos avaliados.

Informamos que os referidos documentos são rubricados pelo colaborador do CEPFHAC, Ricardo Augusto Sartori, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso de enviar relatórios semestrais referentes à evolução do estudo.

Jaú, 26 de agosto de 2011.

Dr. Ederson Roberto de Mattos

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hospital Amaral Carvalho