

Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"

BRUNA MANTOVAN

**Perfil clínico e análise de sobrevida de pacientes com câncer de
cabeça e pescoço não tabagistas e não etilistas.**

Araçatuba - SP
2014

Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”

BRUNA MANTOVAN

**Perfil clínico e análise de sobrevida de pacientes com câncer de
cabeça e pescoço não tabagistas e não etilistas.**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentada à
Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho” – Faculdade de Odontologia
Campus de Araçatuba, como parte dos
requisitos para a obtenção do título de Bacharel
em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Daniel Galera Bernabé

Coorientador: Prof. Dr. Éder Ricardo Biasoli

Araçatuba - SP
2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me proporcionar esses anos de estudo; pela presença constante em minha vida e por ter sido fonte de ânimo em todos os momentos difíceis que enfrentei. Por me fazer forte até aqui.

Aos meus pais Sérgio Marcos e Solange pelo esforço diário para que eu pudesse concretizar esse sonho. Especialmente meu pai, por tanto acreditar em mim.

Aos meus avós, fonte de amor diário.

Ao meu irmão Adriano e minha cunhada Camila, e aos nossos grandes amores Guilherme e Bernardo, que faz a vida mais alegre.

Aos meus tios Ademilson e Selma que tanto me apoiaram e mostraram-se felizes com as minhas conquistas.

Ao meu namorado João Pedro Mazzon pelo amor e paciência, pela presença em todos os momentos, desde aquele que eu mais precisei, até hoje, nessa vitória onde se tornou melhor com sua presença. Por cada palavra de apoio e por acreditar no meu potencial. Seus conselhos não me permitiram desistir e me fizeram melhor.

À Claudia Paulino por todas as palavras de força, carinho e amor, por todas as vezes que ao me ver desanimada soube encontrar uma maneira de mostrar que tudo caminharia bem, bastava acreditar.

Aos funcionários e professores do Centro de Oncologia Bucal, COB, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, que direta ou indiretamente ajudaram para realização deste trabalho, pela amizade que recebi de todos.

Ao meu orientador professor Daniel, por toda dedicação, pela paciência em meus momentos de aflição e desânimo. Agradeço pelas inúmeras críticas construtivas que me tornaram de uma maneira ou de outra uma pessoa melhor.

À Ana Raphaela pela ajuda com a coleta de dados que foram essenciais.

À professora Maria Lúcia por toda dedicação e ajuda na parte estatística.

Aos meus amigos Anelise, Maurício, Ludimila, Renata e Ligia que fizeram parte da minha formação e a tornaram melhor, e que vão continuar presentes em minha vida com certeza.

“Combati o bom combate, terminei a corrida, guardei a fé”.

2 Timóteo 4:7

MANTOVAN, B. **Perfil clínico e análise de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço não tabagistas e não etilistas**. 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2014.

RESUMO

O etilismo e o tabagismo são considerados os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço. Contudo, uma parcela dos pacientes não apresentam histórico de vícios e mesmo assim desenvolvem a doença. O objetivo deste trabalho é analisar o perfil clínico-patológico e de sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço não tabagistas e não etilistas (NTNE) e compará-los ao de pacientes que apresentam histórico do uso crônico de tabaco e álcool. Foram investigados os prontuários clínicos de 667 pacientes com carcinoma espinocelular (CEC) de boca, orofaringe e laringe tratados no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (UNESP). Foram coletadas informações epidemiológicas, clínicas, patológicas e de tratamento. Os pacientes NTNE representaram 12,5% da amostra geral de pacientes com CEC de cabeça e pescoço. Em comparação aos pacientes com histórico de consumo crônico de tabaco e álcool, os pacientes NTNE apresentaram maior proporção de mulheres, maior número de idosos acima dos 65 anos e tumores localizados principalmente na boca (86%) ($p < 0,05$). A maioria dos tumores dos pacientes NTNE foram diagnosticados em estágio avançado (III e IV) (65,8%). Quando comparado a população de fumantes e/ou etilistas, a população de pacientes NTNE apresentou maior ocorrência de recidiva local ($p < 0,05$). Não houve diferença na taxa de sobrevida global após 5 anos entre os pacientes NTNE e a população de tabagistas e/ou etilistas ($p > 0,05$). Com este estudo pode-se concluir que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE apresentam características clínico-patológicas distintas.

Palavras Chaves: câncer de cabeça e pescoço; câncer de Boca; câncer de orofaringe, fator de risco, tabagismo, etilismo, etiologia.

MANTOVAN, B. **Clinical profile and survival analysis of patients with cancer of the head and neck non smoking and non drinking.** 2014. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2014.

ABSTRACT

Alcohol use and smoking are considered the main risk factors for the head and neck cancer (HNC) development. However, some patients do not present an addiction history and still develop the disease. The goal of this study was to evaluate the clinic-pathological and survival profile of the non-smoking and non-drinking (NSND) HNC patients and compare them to patients with a history of chronic use of tobacco and alcohol. The clinical records of 667 patients with oral, oropharynx and larynx squamous cell carcinoma (SCC) treated at the Oral Oncology Center, Araçatuba Dental School (UNESP) were investigated. Epidemiological, clinical, pathological and treatment information were collected. The NSND patients accounted for 12.5% of overall sample of the HNC patients. Compared to smoking and drinking patients, NSND patients had a higher proportion of women, older people over 65 years and tumors localized mainly in oral region (86%) ($p < 0.05$). Most of the tumors in NSND patients were diagnosed in advanced stages (III and IV) (65.8%). When compared to the smokers and/or drinkers, NSND population showed higher recurrence rate ($p < 0.05$). There was no difference in overall survival rate after five years among NSND patients and smoking and drinking patients ($p > 0.05$). We conclude that the NSND HCN patients have distinct clinic profile.

Key Word: head and neck cancer; oral cancer; oropharynx cancer, risk factor, smoking, drinking, etiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Curva de Kaplan-Meier comparando o tempo de sobrevida global entre pacientes NTNE vs TE. 17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Dados demográficos e patológicos e pacientes NTNE vs TE	14
Tabela 2- Localização dos tumores em pacientes NTNE vs TE.	15
Tabela 3- Ocorrência de Segundo Tumor Primário e Recidiva em pacientes NTNE vs TE.	16

SUMÁRIO

1 Introdução	9
2 Objetivo	11
3 Materiais e métodos	12
4 Resultados	13
5 Discussão	18
6 Conclusão	22
Referências Bibliográficas	23

1 Introdução

O câncer de cabeça e pescoço corresponde a 5% dos casos de câncer diagnosticados em todo o mundo. Estima-se que mais de um milhão de novos casos de câncer de cabeça e pescoço ocorreram em todo o mundo no ano de 2002 sendo responsáveis por mais de 680.000 mortes.¹ No Brasil são diagnosticados aproximadamente 22.000 novos casos por ano, sendo a região Sul e Sudeste as regiões de maior ocorrência.² Mesmo com o avanço nos tipos de tratamento as taxas de morbidade e sobrevida não caíram significativamente e continuam a ter um importante impacto na saúde pública.³

A relação entre o uso crônico do tabaco e do álcool e o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço é bem conhecida. Apesar de serem fatores de risco independentes, o tabaco e o álcool quando combinados possuem efeitos potencializados sobre a mucosa bucal.^{4,5} Estudos mostraram que o consumo de mais de 20 cigarros por dia pode aumentar em até 13 vezes o risco de desenvolver câncer de cabeça e pescoço em relação aos indivíduos que não fumam. Para aqueles que consumiram mais de 500ml de bebida alcoólica por dia durante um ano o risco foi aumentado em 34 vezes.⁶ Embora o consumo do tabaco e do álcool sejam considerados fatores de risco para o câncer de cabeça e pescoço, seus efeitos sobre o prognóstico da doença não são completamente claros.^{8,9} Os pacientes com câncer de cabeça e pescoço que não possuem o histórico de tabagismo e etilismo (não tabagistas e não etilistas - NTNE) fazem parte de uma pequena população que ainda é pouco estudada e cujos fatores etiológicos e de progressão da doença não são bem compreendidos. Para os pacientes NTNE tem sido sugerido que outros fatores de risco como o papiloma vírus humano (HPV),¹⁰ distúrbios gastrointestinais,^{11,12} alimentação¹³ e histórico familiar de câncer¹⁴ podem predispor o desenvolvimento do câncer de cabeça e pescoço.

Estudos têm mostrado diferenças clínico-patológicas entre pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE e aqueles com histórico de uso crônico do tabaco e do álcool.^{15,16,17} Farshadpour *et al.* em um estudo comparativo entre pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE e pacientes tabagistas e/ou etilistas (TE) observaram que a maioria dos pacientes NTNE eram mulheres, idosas e com tumores localizados com maior frequência em boca em relação a orofaringe e laringe.¹⁵ Recentemente, Koo *et al.* descreveram um grupo de 41 pacientes com

carcinoma espinocelular (CEC) de boca que nunca haviam fumado ou consumido bebida alcoólica e identificaram que 75,6% da amostra eram do sexo feminino com média de idade de 71 anos.¹⁶ Moyses *et al.* realizaram um estudo prospectivo com 1.633 pacientes com câncer de cabeça e pescoço sendo que 4,9% desta amostra eram pacientes NTNE. Destes, a maioria eram mulheres, idosas e com tumores localizados em boca.¹⁸

2 Objetivo

O presente estudo teve como objetivo analisar o perfil clínico-patológico e de sobrevida de uma população brasileira com CEC de cabeça e pescoço NTNE comparando-a com uma amostra de pacientes com a doença e que apresentavam histórico de tabagismo e/ou etilismo.

3 Materiais e métodos

Os dados do presente trabalho foram coletados dos prontuários e fichas clínicas do estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (Proc: 2011-01314). Todos os prontuários dos pacientes atendidos no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP entre 1991 e 2013 foram avaliados e os dados clínico-patológicos dos pacientes com Carcinoma Espinocelular (CEC) de boca, orofaringe e laringe foram registrados em fichas específicas de coleta de dados. Os critérios de inclusão para o estudo foram: diagnóstico histopatológico confirmado de CEC e tumores localizados em boca, orofaringe e laringe.

As características clínicas avaliadas foram: idade, sexo, localização, estadiamento clínico (de acordo com a UICC)¹⁹, história de tabagismo e etilismo, história familiar de câncer, história de co-morbidades, ocorrência de recidiva e segundo tumor primário (STP) e tempo de sobrevida. A quantidade de consumo de cigarro e álcool foi avaliada utilizando uma escala de 1 a 4 pontos de acordo com o número de cigarros e garrafas/doses de bebida alcoólica consumidas por dia, respectivamente. Os pacientes que nunca apresentaram histórico de tabagismo ou consumo crônico de álcool foram denominados como não tabagistas e não etilistas (NTNE). Para comparação das variáveis clínicas dos pacientes NTNE foi formado um grupo de pacientes com CEC de boca, orofaringe e laringe que apresentavam histórico de tabagismo e/ou etilismo.

O perfil clínico dos pacientes com CEC de cabeça e pescoço NTNE foi comparado ao perfil clínico dos pacientes tabagistas e/ou etilistas. Para avaliar se os dois grupos apresentavam diferenças em relação às variáveis clínico-patológicas análise estatística foi realizada utilizando-se o software EPIINFO 7 (v.7.1.4.0). Os testes de associação qui-quadrado ou teste exato de Fisher foram aplicados de acordo com o conjunto de dados analisado. A análise de sobrevida foi feita através do método de Kaplan – Meier. Nível de significância de 5% foi estabelecido para admitir diferença estatística entre os grupos.

4 Resultados

Dos 1305 pacientes atendidos no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia de Araçatuba – UNESP no período de 1991 a 2013, 946 apresentavam algum tipo de neoplasia de cabeça e pescoço. Destes, 667 apresentavam diagnóstico de CEC de boca, orofaringe ou laringe. Oitenta e quatro (12,5%) dos 667 pacientes nunca haviam fumado ou consumido cronicamente bebida alcoólica (não tabagistas e não etilistas - NTNE) e foram incluídos no estudo. Dentre os pacientes NTNE houve uma distribuição quase semelhante entre homens e mulheres com uma discreta predileção para o sexo masculino ($n=44$; 52,3%). A média de idade no momento do diagnóstico foi de 60 anos (Tabela 1).

Tabela 1- Dados demográficos, clínicos e patológicos de pacientes NTNE vs TE.

	NTNE, n (%)	TE, n (%)	P <0,05
Sexo			*
Masculino	44 (53)	518 (88)	
Feminino	40 (47)	65 (12)	
Total	84 (100)	583 (100)	
Idade			-
Média	60	57	
Mediana	62	57	
Faixa Etária			*
0 - 45	12 (14)	72 (13)	
45 - 65	35 (42)	342 (61)	
> 65	37 (44)	147 (26)	
T			-
T1	17 (20,5)	116 (22,8)	
T2	21 (25,3)	137 (25,7)	
T3	20 (24,1)	132 (24,7)	
T4	25 (30,1)	148 (27,8)	
N			-
N0	58 (69,9)	350 (74,1)	
N+	25 (30,1)	122 (25,9)	
EC			-
I	16 (19,5)	117 (22,0)	
II	19 (23,1)	103 (19,4)	
III	12 (14,7)	95 (17,9)	
IV	35 (42,7)	216 (40,7)	
Co-morbidade			-
Não	49 (61,3)	317 (55,7)	
Sim	31 (38,7)	252 (44,3)	
História familiar			-
Não	59 (70,2)	382 (69,6)	
Sim	25 (29,8)	167 (30,4)	
Localização			-
Boca	72 (86,0)	368 (63,0)	
Orofaringe	7 (8,0)	158 (27,0)	
Laringe	5 (6,0)	57 (10,0)	

NTNE, não-tabagistas e não etilistas; TE, tabagistas e/ou etilistas; EC, estadiamento clínico;

* $P < 0,05$; - $P > 0,05$.

A maioria dos pacientes NTNE apresentaram tumores localizados na boca ($n = 72$; 86%). Sete pacientes (8%) apresentaram a neoplasia em orofaringe e 5 (6%) em laringe (Tabelas 1 e 2). Dos tumores localizados na boca as sublocalizações mais frequentes foram lábio ($n = 28$; 39%) e língua ($n = 21$; 29,1%) seguidos de rebordo ($n = 8$; 11,1%) e região retromolar ($n = 5$; 7%) (Tabela 2). Em relação aos

pacientes NTNE com CEC de orofaringe 4 tumores (57,2%) foram localizados em amígdala e 3 tumores (42,8%) em base de língua (Tabela 2).

Tabela 2- Localização dos tumores em pacientes NTNE vs TE.

	NTNE, n (%)	TE, n (%)
Boca		
Lábio	28 (39,0)	85 (23,0)
Língua	21 (29,1)	97 (26,3)
Gengiva	1 (1,4)	3 (0,8)
Soalho	4 (5,5)	101 (27,4)
Retromolar	5 (7,0)	38 (10,3)
Palato duro	2 (2,8)	11 (2,9)
Mucosa jugal	3 (4,1)	8 (2,1)
Rebordo	8 (11,1)	25 (6,7)
Total	72 (100)	368 (100)
Orofaringe		
Amígdala	4 (57,2)	63 (40,0)
Base de língua	3 (42,8)	61 (39,0)
Palato mole	0 (0,0)	34 (21,0)
Total	7 (100)	158 (100)
Laringe	5 (100)	57 (100)

NTNE, não-tabagistas e não etilistas; TE, tabagistas e/ou etilistas.

De acordo com a classificação TNM a maioria dos tumores (65,8%) dos pacientes NTNE foram diagnosticados em estágio avançado: estágio clínico IV ($n=35$; 42,7%) e estágio clínico III ($n=19$; 23,1%) (Tabela 1). Vinte e cinco pacientes (30,1%) apresentavam metástase regional no momento do diagnóstico. (Tabela 1). Vinte e cinco pacientes NTNE (29,7%) apresentaram história de câncer na família, sendo que apenas em 6 casos (7,1%) o tumor do familiar foi localizado em região de cabeça e pescoço (Tabela 1). Com relação à história médica, 31 pacientes (38,7%) apresentavam algum tipo de co-morbidade (Tabela 1). A hipertensão foi a principal co-morbidade encontrada ($n=17$; 20,2%). Três pacientes (3,5%) tinham histórico de neoplasia prévia em localizações diferentes da região de cabeça e pescoço, sendo elas útero($n=1$), bexiga($n=1$) e pele ($n=1$). Seis pacientes (7,3%) apresentaram segundo tumor primário (Tabela 3); dois pacientes (2,3%) apresentaram terceiro tumor primário. Sete desses tumores estavam localizados em boca e um em laringe. Treze dos pacientes NTNE (15,6%) apresentaram recidiva do tumor (Tabela 3).

Tabela 3- Ocorrência de Segundo Tumor Primário e Recidiva em pacientes NTNE vs TE.

	NTNE, n (%)	TE, n (%)	P <0,05
STP			-
Não	76 (92,7)	490 (89,6)	
Sim	6 (7,3)	57 (10,4)	
Recidiva			*
Não	70 (84,4)	520 (92,7)	
Sim	13 (15,6)	41 (7,3)	

NTNE, não-tabagistas e não etilistas; TE, tabagistas e/ou etilistas; STP, segundo tumor primário; * $P < 0,05$; - $P > 0,05$.

Dos 583 pacientes que tinham o histórico de tabagismo e/ou etilismo a grande maioria eram homens ($n=518$; 88%). A média de idade desta população foi de 57 anos (Tabela 1) e a maioria dos tumores estavam localizados em soalho de boca ($n=101$, 17,3%) e língua ($n=97$, 16,6%) (Tabela 2). Quatrocentos e vinte e seis pacientes (74,2%) tinham o histórico conjunto de tabagismo e etilismo, enquanto 127 (22,1%) apenas fumavam e 21 (3,7%) apenas bebiam. A maioria dos pacientes ($n=311$; 58,6%) tiveram o tumor diagnosticado em estágio clínico III e IV (Tabela 1). Cinquenta e sete pacientes (10,4%) apresentaram ocorrência de segundo tumor primário e 41 pacientes (7,3%) apresentaram recidiva do tumor (Tabela 3).

Houve diferença estatística em relação ao sexo, faixa etária e presença ou não de recidiva entre o grupo de pacientes NTNE e o grupo fumantes e/ou etilistas (Tabelas 1 e 3). Quando comparado a população de fumantes e/ou etilistas, a população de NTNE tinha uma proporção maior de mulheres, maior faixa etária de idade e maior tendência a apresentar recidiva do tumor primário ($p < 0,05$). Quanto a sobrevida global, não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p > 0,05$) (Figura 1).

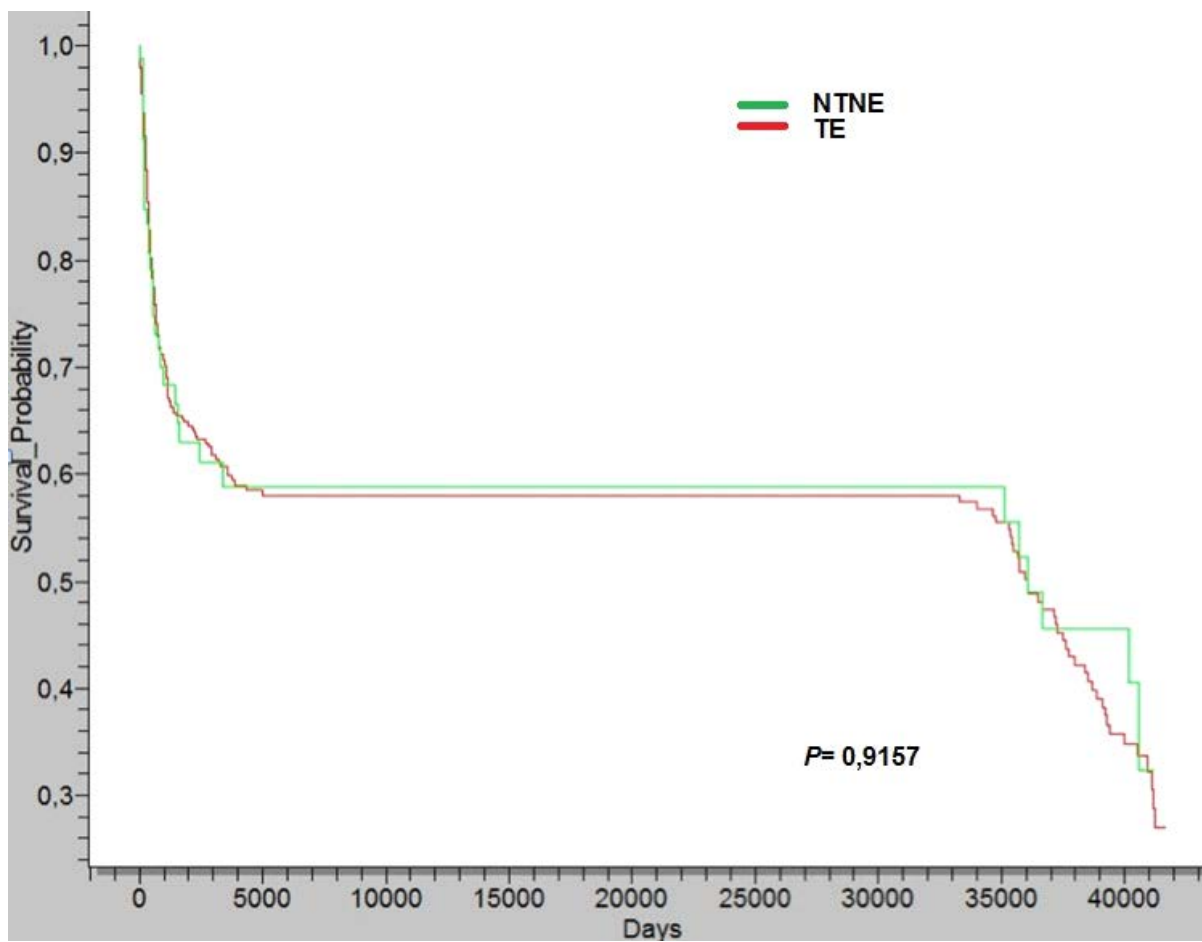


Figura 1- Curva de Kaplan – Meier comparando os tempos de sobrevida global entre pacientes NTNE e TE.

5 Discussão

Os pacientes NTNE representaram 12,5% de todos os pacientes com CEC de cabeça e pescoço que fizeram parte do nosso estudo. Esta prevalência é maior do que a observada em outros estudos da literatura que encontraram em suas casuísticas uma prevalência de 2,4 a 5% de NTNE entre os pacientes com CEC de cabeça e pescoço.^{15,18,21} Esta prevalência pode variar dependendo das diferenças na proporção das localizações do tumor primário entre os diferentes estudos. Um dos motivos da alta prevalência de pacientes NTNE encontrada em nosso estudo pode ser a alta incidência em nossa amostra de tumores localizados em lábio, cuja etiologia pode estar relacionada especificamente a outro fator de risco que não o tabagismo ou etilismo, como por exemplo a exposição crônica ao sol. Dos 84 casos de nossa casuística diagnosticados em pacientes NTNE, 28 (39%) correspondiam a tumores de lábio. Em alguns estudos oriundos de outras regiões do planeta a incidência de CEC de lábio em pacientes NTNE foi bem menor que a encontrada no presente estudo, enquanto em outros manuscritos não havia a informação se os tumores de lábio foram incluídos ou não na amostra de pacientes NTNE investigada. De todo modo, caso os pacientes com tumores localizados em lábio fossem excluídos de nossa casuística, ainda teríamos uma prevalência de 8,7% de pacientes NTNE.

Outra razão que pode ter contribuído para a alta proporção de pacientes NTNE em nossa amostra em comparação a outros estudos é a alta taxa de tumores localizados em boca em nossa casuística global de CECs de cabeça e pescoço. Os casos localizados em boca representaram cerca de 66% dentre todos os casos de CEC de cabeça e pescoço da nossa casuística incluindo pacientes NTNE e os pacientes tabagistas e etilistas. Esta prevalência global de tumores localizados em boca é maior do que a prevalência de tumores de mesma localização observada nos outros estudos.^{15,18} Nossos resultados apontaram que 85,7% dos CECs de pacientes NTNE foram tumores localizados na boca, o que concorda com a literatura apontando a boca como a principal localização de ocorrência dos tumores não associados ao consumo de tabaco ou álcool. Portanto, a forte predominância da boca como localização principal em nossa casuística global também pode ter influenciado a alta proporção de NTNE encontrada no presente estudo.

Ao comparar o grupo de pacientes NTNE com o de pacientes com histórico de tabagismo e/ou etilismo, nossos resultados mostram que o grupo NTNE apresentava proporção maior de mulheres (47% vs 12%), maior número de pacientes acima de 65 anos (44% vs 26%) e a maioria dos tumores localizados em boca (85,7% vs 63,1%). Este perfil clínico de pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE se assemelha aos resultados encontrados em outros estudos.^{15,17,20,21} Em um estudo com os pacientes atendidos na Universidade de Utreque, Farshadpour *et al.* observaram que os pacientes NTNE eram na sua maioria mulheres ($n= 142$; 73%), idosas e com tumores localizados em boca ($n= 130$; 66%).¹⁵ Wiseman *et al.* concluíram o mesmo ao realizarem um estudo com 40 pacientes NTNE onde 30 (75%) eram do sexo feminino com média de idade de 60 anos.²¹

A idade média dos pacientes NTNE foi de 60 anos e 57 anos para os pacientes TE. Estudos anteriores relataram uma média de idade maior dos pacientes NTNE (70 a 73 anos) do que a encontrada em nosso estudo ^{15,16,22}. Ao estratificarmos a idade em faixas etárias de 0 – 45, 45 – 65 e > 65 anos, foi observado que o número de pacientes abstêmios mais idosos (> 65 anos) era maior do que os pacientes de mesmo perfil de idade que possuíam histórico dos vícios (44% vs 26%). Em nossa casuística houve uma pequena predileção para o sexo masculino ($n= 44$; 52,3%), porém quando o grupo de NTNE foi comparado ao grupo de pacientes TE observou-se maior proporção de mulheres (47% vs 12%) entre os pacientes com ausência dos vícios. Vale ressaltar que caso os pacientes com tumores de lábio não fossem incluídos no estudo a proporção de mulheres na amostra de NTNE seria de cerca de 59%, uma taxa próxima a encontrada na maioria dos estudos de pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE.^{15,16,21,22} Em um estudo com 40 pacientes NTNE Wiseman *et al.* observaram que a maioria (55%) tiveram o tumor diagnosticado em estágio avançado (estádio clínico III e IV).²¹ Em nosso estudo esse número foi quase que semelhante, com 57,4% dos pacientes NTNE diagnosticados com tumores em estágio clínico III e IV. A presença de outras doenças associadas ao câncer de cabeça e pescoço tem sido considerado um importante fator associado ao prognóstico da doença (REF) e que pode estar relacionada ao histórico de consumo crônico de tabaco e álcool. Pelo nosso conhecimento nenhum estudo específico com pacientes NTNE tem avaliado a incidência de co-morbidades nesta população. Nossos resultados mostraram que

38,7% dos pacientes NTNE apresentaram alguma outra doença no momento do diagnóstico do câncer. Apesar deste índice de ocorrência ter sido menor que o encontrado entre os pacientes tabagistas e/ou etilistas (44,3%), não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação a esta variável. A principal co-morbidade encontrada nos pacientes NTNE foi a hipertensão ($n=17$; 20,2%).

A incidência de STP nos pacientes NTNE do presente estudo foi de 7,8%. Na literatura a incidência de STP encontrada na população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE varia de 12,2% a 30%.^{15,16,17,21} Nossos resultados não mostraram diferença estatística para a ocorrência de STP entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE e os pacientes tabagistas e/ou etilistas (7,8% vs 10,4%, respectivamente). Outros estudos também não conseguiram identificar diferenças na ocorrência de STP entre a população NTNE e a população de tabagistas e/ou etilistas.¹⁶ Interessantemente, os pacientes NTNE do presente estudo apresentaram maior ocorrência de recidiva quando comparados aos pacientes com história de vício (15,6% vs 7,3%, respectivamente). Poucos estudos têm analisado a ocorrência de recidiva na população de pacientes que foram tratados para o câncer de cabeça e pescoço. Koo et al.¹⁶ avaliando uma amostra de 169 pacientes com CEC de boca, sendo 41 destes NTNE (24,3%) não encontrou diferenças na ocorrência de recidiva entre os pacientes NTNE e os pacientes tabagistas e/ou etilistas¹⁶. Por outro lado, um estudo recente que investigou fatores que poderiam contribuir para a ocorrência de recidivas em 517 pacientes com tumores de boca e laringe tratados somente com cirurgia identificou que pacientes com a doença que nunca haviam fumado apresentaram uma chance maior de terem recidiva durante o período pós-operatório quando comparados a pacientes tabagistas e/ou etilistas. Apesar da análise deste estudo ter sido focado apenas na avaliação do tabagismo, os resultados deste estudo se aproximados aos achados do presente estudo que também revelaram uma maior ocorrência de recidiva nos pacientes sem o histórico de tabagismo e etilismo.²³ De todo modo, nossos resultados quanto a ocorrência de recidiva precisam ser avaliados com cautela já que no presente estudo não foi realizada análise multivariada para identificar a influência de outras variáveis na ocorrência de recidiva, tais como estadiamento clínico, localização ou tratamento. Se realmente for confirmada em nossa casuística que a ausência do histórico de tabaco e/ou álcool é um fator independente para a

ocorrência de recidivas, as causas e os mecanismos que possam ter influenciado tal achado precisarão ser investigados.

Estudos que investigam a sobrevida na população de pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE não mostram resultados totalmente convergentes. Agudelo *et al.* em um estudo que avaliou a influência do consumo do tabaco e do álcool sobre a sobrevida global de pacientes com câncer de cabeça e pescoço mostraram que a sobrevida global foi significativamente reduzida nos pacientes tabagistas e etilistas em comparação aos pacientes NTNE, provavelmente devido a relação bem estabelecida entre o consumo crônico de tabaco e álcool e o desenvolvimento de co-morbididades.²⁰ O mesmo resultado foi encontrado por Farshadpour *et al.*²⁴ Entretanto estes autores não encontraram diferenças significativas em relação a sobrevida específica relacionada ao tumor.²⁴ Por outro lado, Koo *et al.*¹⁶ encontraram que pacientes com CEC de boca NTNE apresentaram menor sobrevida relacionada à doença após 5 anos em comparação com os pacientes tabagistas e/ou etilistas. Porém, quando analisaram as diferenças na taxa de mortalidade entre tabagistas e não tabagistas e entre etilistas e não etilistas não encontraram diferença estatística.¹⁶ Os autores também evidenciaram que mulheres NTNE apresentaram maior taxa de mortalidade em relação aos outros pacientes do estudo.¹⁶ Em nossa casuística não foi encontrada diferença na sobrevida global após 5 anos entre o grupo de pacientes NTNE e os pacientes tabagistas e etilistas. Como vários fatores podem influenciar o prognóstico da doença, outros estudos e análises são necessários para melhor compreender o perfil de mortalidade dos pacientes NTNE em comparação aos pacientes tabagistas e/ou etilistas

6 Conclusão

Concluimos com este estudo que os pacientes com câncer de cabeça e pescoço NTNE possuem diferenças clínico-patológicas em relação aos pacientes com o histórico de tabagismo e/ou etilismo. Os pacientes NTNE apresentaram uma proporção maior de mulheres, eram na maioria idosos, com tumores localizados em boca (principalmente lábio, língua e rebordo) e apresentaram maior ocorrência de recidiva.

Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer incidence and mortality world-wide: IARC Cancer Base No. 10. <http://globocan.iarc.fr>.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Coordenação de prevenção e vigilância de câncer. Secretaria de Atenção à Saúde. Ministério da Saúde. Estimativas 2008. Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
3. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 184–194.
4. Lee YC, Marron M, Benhamou S, et al. Active and involuntary tobacco smoking and upper aerodigestive tract cancer risks in a multicenter case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:3353-61.
5. Anantharaman D, Marron M, Lagiou P, et al. Population attributable risk of tobacco and alcohol for upper aerodigestive tract cancer. *Oral Oncol* 2011; 47:725-31.
6. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the etiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 301–309.
7. Jaber MA, Porter SR, Gilthorpe MS, Bedi R, Scully C. Risk factors for oral epithelial dysplasia – the role of smoking and alcohol. *Oral Oncol* 1999; 35: 151–156.
8. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, et al. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1172-1180.
9. Boffetta P, Merletti F, Faggiano F, Migliaretti G, Ferro G, Zanetti R, et al. Prognostic factors and survival of laryngeal cancer patients from Turin, Italy. A population-based study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 1100-1105.
10. Laco J, Vosmikova H, Novakova V, Celakovsky P et al. The role of high-risk human papillomavirus infection in oral and oropharyngeal squamous cell

- carcinoma in non-smoking and non-drinking patients: a clinicopathological and molecular study of 46 cases. *Virchows Arch.* 2011;458(2):179-87
11. Freije JE, Beatty TW, Campbell BH, Woodson BT, Schultz CJ, Toohill RJ (1996). Carcinoma of the larynx in patients with gastroesophageal reflux. *Am J Otolaryngol* 17: 386–390.
 12. Morrison MD (1988). Is chronic gastroesophageal reflux a causative factor in glottic carcinoma? *Otolaryngol Head Neck Surg* 99: 370–373.
 13. Marchioni DM¹, Fisberg RM, Góis Filho JF, Kowalski LP et al. Dietary factors and oral cancer: a case-control study in Greater Metropolitan São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2007;23(3):553-64.
 14. Copper MP, Jovanovic A, Nauta JJ et al (1995). Role of genetic factors in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 121: 157–160.
 15. Farshadpour F, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ. Non-smoking and non-drinking patients with head and neck squamous cell carcinoma: a distinct population. *Oral Diseases* 2007; 13, 239–243.
 16. Koo K, Barrowman R, McCullough M, Iseli T, Wiesenfeld D. Non-smoking non-drinking elderly females: a clinically distinct subgroup of oral squamous cell carcinoma patients. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2013; 42: 929–933
 17. Constantinides MS, Rothstein SG, Persky MS. Squamous cell carcinoma in older patients without risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992; 106: 275–277.
 18. Moyses RA¹, López RV, Cury PM, Siqueira SA et al. Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck cancer patients. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(6):738-44.
 19. Sobin LH, Wittekind C. UICC—International Union Against Cancer. *TNM Classification of Malignant Tumors*, 1997, 5th edn. New York: Willey-Liss.
 20. Agudelo D, Quer M, Leon X, Diez S, Burgues J. Laryngeal carcinoma in patients without a history of tobacco and alcohol use. *Head Neck* 1997 19: 200–204.
 21. Wiseman SM, Swede H, Stoler DL et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck in nonsmokers and nondrinkers: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcomes. *Ann Surg Oncol*

- 1997; 10: 551–557.
22. Kruse AL, Bredell M, Grätz KW. Oral squamous cell carcinoma in non-smoking and non-drinking patients. *Head Neck Oncol.* 2010; 4;2:24
 23. Choby GW1, Albergotti WG, Byrd JK, Egloff AM, Johnson JT. Factors contributing to recurrence of oral cavity and laryngeal tumors and estimation of tumor age. *Laryngoscope.* 2014 Jun 10. doi: 10.1002/lary.24745.
 24. Farshadpour F, Kranenborg H, Calkoen EV, Hordijk GJ, Koole R, Slootweg PJ, Terhaard CH. Survival analysis of head and neck squamous cell carcinoma: influence of smoking and drinking. *Head Neck.* 2011; 33(6):817-23.