

CRISTIANE FUMIKO FURUSE

***ANÁLISE MULTIFATORIAL DE SEGUNDO
TUMOR PRIMÁRIO EM PACIENTES COM
CARCINOMA ESPINOCELULAR PRIMÁRIO DE
BOCA. ESTUDO RETROSPECTIVO DE 848
CASOS***

CRISTIANE FUMIKO FURUSE

***ANÁLISE MULTIFATORIAL DE SEGUNDO TUMOR
PRIMÁRIO EM PACIENTES COM CARCINOMA
ESPINOCELULAR PRIMÁRIO DE BOCA. ESTUDO
RETROSPECTIVO DE 848 CASOS***

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP, Câmpus de Araçatuba, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia, área de concentração em Estomatologia.

Orientador: Prof. Dr. Eder Ricardo Biazolla

**Araçatuba
2003**

DADOS CURRICULARES

CRISTIANE FUMIKO FURUSE

NASCIMENTO - 14.06.77 – Rolândia – PR

FILIAÇÃO Edson Yoshinori Furuse e Aparecida Venâncio
- Furuse

1996 – 1999 - Curso de Graduação: Faculdade de Odontologia
do Câmpus de Araçatuba – Unesp.

2000 – 2001 - Curso de Aprimoramento Profissional da
Secretaria de Estado da Saúde na Área de
Estomatologia, do Hospital Heliópolis.

2000 – 2001 - Curso de Especialização em Estomatologia.

2001 – 2003 - Curso de Pós-graduação em Estomatologia, nível
de Mestrado, da Faculdade de Odontologia do
Câmpus de Araçatuba – Unesp.

*A Deus por me ajudar a superar obstáculos e permitir
alcançar mais esta vitória. Aos meus pais,
responsáveis pela minha formação moral e
profissional, meus irmãos e minha
sobrinha pelo apoio, incentivo e
confiança em mim
depositados.*

AGRADECIMENTOS

Ao orientador Prof. Dr. Eder Ricardo Biazolla pela dedicação, estímulo e compromisso constante com o ensino e a pesquisa, norteando e valorizando cada etapa desse trabalho;

Aos Prof. Dr. Luis Paulo Kowalsky e Prof. Dr. André Lopes Carvalho, do Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital do Câncer A. C. Camargo pela autorização, acompanhamento e apoio;

À Hirde Contesini e aos funcionários do Serviço de Arquivo e Estatística (SAME) do Hospital do Câncer A. C. Camargo pelo auxílio e presteza nas solicitações;

À cada paciente que, por compartilhar sua história, sofrimento e esperança motivou-me a continuar na busca do conhecimento sem perder em momento algum a benevolência e o amor à vida;

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Processo: 01/05667-6) pelo incentivo e apoio à pesquisa;

À Raimunda N. Pereira, pela contribuição no término deste trabalho, dispondo-se mais do que uma profissional, evidenciando além de competência, abnegação e amizade;

Ao Prof. Dr. Norberto Perri Moraes por consentir expressamente e validar meu trabalho e pesquisa no COB;

Aos amigos Dr. Rafael Akira Murayama e Dra. Susy Elaine Nobre de Freitas, pelas demonstrações de carinho no convívio diário e momentos de descontração entre os afazeres do trabalho;

À Silvana Harumi Yamashita e Gisele Viana dos Anjos que pelos laços de uma amizade acolhedora participaram de todos os estágios deste trabalho, ouvindo e testemunhando minha apreensão e alegria em desenvolver tal pesquisa;

À Juliana Benevenuto Reis, Shirleni Cantieri Cavazana, Jane Fátima Mendes e Nair Ramos Macedo Cardoso, funcionárias do Centro de Oncologia Bucal, pela paciência e simpatia;

Ao Prof. José Amilton Costa Brito, pela disposição e empenho na correção ortográfica;

Aos funcionários da Biblioteca pelo atendimento e consideração e a todos que direta ou indiretamente auxiliaram na realização deste trabalho.

"Uma nuvem não sabe porque se move em tal direção. Sente um impulso... É para este lugar que devo ir agora. Mas o céu sabe os motivos e desenhos por trás de todas as nuvens, e você também saberá, quando se erguer o suficiente para ver além dos horizontes"

Richard Bach

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	17
2 REVISTA DA LITERATURA.....	20
3 PROPOSIÇÃO.....	56
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	57
4.1 Casuística.....	57
4.1.1 Critérios de Elegibilidade para o Estudo.....	58
4.1.2 Dados Demográficos	59
4.1.3 Dados Clínicos.....	61
4.1.4 Dados Anatomopatológicos.....	72
4.1.5 Classificação das Ocorrências.....	73
4.1.6 Dados do Tratamento.....	73
4.1.8 Situação do Paciente na Última Informação.....	74
4.2 Método.....	76
4.2.1 Divisão em Grupos.....	77
4.2.2 Métodos Propedêuticos e Dinâmica de Atendimento.....	77
4.2.3 Estádio Clínico.....	79
4.2.4 Estudo Anatomopatológico.....	80
4.2.5 Actinoterapia.....	80
4.2.6 Recidiva.....	81
4.2.7 Segundo Tumor Primário.....	82
4.2.8 Critérios de Avaliação da Situação do paciente na Última Informação.....	83
4.2.9 Análise Estatística.....	85
5 RESULTADO.....	87
5.1 Pacientes.....	87
5.2 Análise de sobrevida.....	89

5.2.1 Grupos.....	89
5.2.2 Variáveis Demográficas.....	91
5.2.1.1 Faixa Etária.....	91
5.2.2.2 Sexo.....	95
5.2.2.3 Raça.....	98
5.2.3 Variáveis Clínicas.....	101
5.2.3.1 Tabagismo.....	101
5.2.3.2 Etilismo.....	104
5.2.3.3 Estadiamento da Primeira Neoplasia Primária(T)	107
5.2.3.4 Estadiamento da Metástase Regional (N) do ptp.	110
5.2.3 Variáveis de Tratamento.....	113
6 DISCUSSÃO.....	116
6.1 Fatores demográficos.....	117
6.1.1 Faixa Etária.....	117
6.1.2 Sexo.....	118
6.1.3 Raça.....	119
6.2 Variáveis Clínicas.....	119
6.2.1 Tabagismo.....	119
6.2.2 Etilismo.....	120
6.2.3 Estadiamento da Primeira Neoplasia Primária (T).....	122
6.2.4 Estadiamento da Metástase Regional (N) do ptp.....	123
6.2.5 Localização do Segundo Tumor Primário.....	125
6.3 Variáveis de Tratamento.....	126
7 CONCLUSÃO.....	128
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	130
9 ANEXOS.....	152
10 RESUMO.....	162

11 ABSTRACT	164
12 GLOSSÁRIO.....	166

LISTA DE ABREVIATURAS

ACT ou Act	- actinoterapia
CEC	- carcinoma espinocelular
CIR ou Cir	- cirurgia
FEM ou Fem	- feminino
FTP	- fora de possibilidade terapêutica
MASC ou Masc	- masculino
PTP ou ppt	- primeiro(s) tumor(es) primário(s)
QT ou Qt	- quimioterapia antineoplásica
QTP ou qtp	- quarto(s) tumor(es) primário(s)
RHD	- regime de higiene e dieta
STP ou stp	- segundo(s) tumor(es) primário(s)
TTP ou ttp	- terceiro(s) tumor(es) primário(s)

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Sítio anatômico do primeiro tumor primário, nos pacientes que desenvolveram segundo tumor primário.	64
Quadro 2 -	Sítio anatômico do primeiro tumor primário, nos pacientes que não desenvolveram segundo tumor primário.	64
Quadro 3 -	Distribuição dos segundo tumor primário conforme a localização anatômica.	65
Quadro 4 -	Distribuição dos terceiros tumores primários conforme a localização anatômica.	66
Quadro 5 -	Distribuição dos quartos tumores primários conforme a localização anatômica.	66
Quadro 6 -	Distribuição dos casos segundo a extensão local do primeiro tumor primário (T).	67
Quadro 7 -	Distribuição dos casos segundo a extensão local do primeiro tumor primário (T), nos casos que desenvolveram segundo tumor primário.	68
Quadro 8 -	Distribuição dos casos segundo a extensão local do primeiro tumor primário (T), nos casos que não desenvolveram segundo tumor primário.	69
Quadro 9 -	Distribuição dos casos segundo a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais (N).	69
Quadro 10 -	Distribuição dos casos segundo a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais (N), nos casos que desenvolveram segundo tumor primário.	70

Quadro 11 -	Distribuição dos casos segundo a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais (N), nos casos que não desenvolveram segundo tumor primário.	71
Quadro 12 -	Classificação dos segundo tumor primário segundo a data do diagnóstico.	73

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Curva de sobrevida para os grupos STP e Controle.	90
Figura 2 -	Curva de sobrevida para a variável faixa etária – Grupo SPT.	94
Figura 3 -	Curva de sobrevida para a variável faixa etária – Grupo Controle.	94
Figura 4 -	Curva de sobrevida para a variável sexo – Grupo STP.	97
Figura 5 -	Curva de sobrevida para a variável sexo – Grupo Controle.	97
Figura 6 -	Curva de sobrevida para a variável raça – Grupo STP.	100
Figura 7 -	Curva de sobrevida para a variável raça – Grupo Controle.	100
Figura 8 -	Curva de sobrevida para variável tabagismo – Grupo STP.	103
Figura 9 -	Curva de sobrevida para variável tabagismo – Grupo Controle.	103
Figura 10 -	Curva de sobrevida para variável etilismo – Grupo STP.	106
Figura 11 -	Curva de sobrevida para variável etilismo – Grupo Controle.	106

Figura 12 -	Curva de sobrevida para variável estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo STP.	109
Figura 13 -	Curva de sobrevida para variável estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo Controle.	109
Figura 14 -	Curva de sobrevida para variável metástase regional (N) – Grupo STP.	112
Figura 15 -	Curva de sobrevida para variável metástase regional (N) – Grupo Controle.	112
Figura 16 -	Curva de sobrevida para variável de tratamento – Grupo STP.	115
Figura 17 -	Curva de sobrevida para variável de tratamento – Grupo controle.	115

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual de acordo com os Grupos STP e Controle.	90
Tabela 2 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: faixa etária – Grupo STP.	92
Tabela 3 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: faixa etária – Grupo Controle.	93
Tabela 4 -	Resultado do cruzamento da variável idade do Grupo STP com o Grupo Controle.	93
Tabela 5 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: sexo – Grupo STP.	95

Tabela 6 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: sexo – Grupo Controle.	96
Tabela 7 -	Resultado do cruzamento da variável sexo do Grupo STP com o Grupo Controle.	96
Tabela 8 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: raça – Grupo SPT.	98
Tabela 9 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: raça – Grupo Controle.	99
Tabela 10 -	Resultado do cruzamento da variável raça do Grupo STP com a do Grupo Controle.	99
Tabela 11 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: tabagismo – Grupo STP.	102
Tabela 12 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: tabagismo – Grupo Controle.	102
Tabela 13 -	Resultado do cruzamento da variável tabagismo do Grupo STP com a do Grupo Controle.	102
Tabela 14 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: etilismo – Grupo STP.	104
Tabela 15 -	Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: etilismo – Grupo Controle.	105
Tabela 16 -	Resultado do cruzamento da variável etilismo do Grupo STP com a do Grupo Controle.	105

Tabela 17 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo STP.	107
Tabela 18 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo Controle.	108
Tabela 19 - Resultado do cruzamento da variável estadiamento da neoplasia primária (T) do Grupo STP com a do Grupo Controle.	108
Tabela 20 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: metástase regional (N) – Grupo STP.	110
Tabela 21 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: metástase regional (N) – Grupo Controle.	111
Tabela 22 - Resultado do cruzamento da variável metástase regional (N) do Grupo STP com a do Grupo Controle.	111
Tabela 23 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável de tratamento – Grupo STP.	113
Tabela 24 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável de tratamento – Grupo Controle.	114
Tabela 25 - Resultado do cruzamento da variável de tratamento do Grupo STP com a do Grupo Controle.	114

1 INTRODUÇÃO

O avanço técnico-científico da oncologia nas últimas décadas acarretou em aumento da sobrevida dos pacientes portadores de câncer, apesar dos diagnósticos serem feitos em estádios avançados (Sundefeld, 1999).⁸¹ Com sobrevida maior, os oncologistas começaram a observar outras ocorrências e seqüelas decorrentes do tratamento, bem como o aumento do número de pacientes que apresentavam outras neoplasias múltiplas. Essas neoplasias são denominadas de segundo tumor primário (stp).

Desse modo, apesar da primeira referência a stp ser de Theodor Billroth¹¹, em 1879 e, após cerca de cinquenta anos, estudado por Warren & Gates⁹⁰, em 1932, só recentemente é que mais pesquisadores estão se dedicando ao estudo dessa ocorrência. Warren & Gates⁹⁰, classificaram o stp conforme a cronologia do diagnóstico em: *simultâneo* quando duas neoplasias são diagnosticadas ao mesmo tempo, ou seja, numa mesma consulta, *sincrônico* quando a segunda neoplasia for diagnosticada até 6 meses após a primeira e *metacrônico* quando a segunda neoplasia for diagnosticada num intervalo superior a 6 meses.

Quanto a etiogênese do stp, provavelmente é multifatorial, assim como os casos de primeiro tumor primário, onde o tabaco e o álcool podem influenciar o seu desenvolvimento. Além disso, há evidências que a suscetibilidade genética exerce papel importante na etiogênese (Schantz et al., 1990;⁷¹ De Vries, 1994).²⁸ Outra teoria refere a campo de cancerização (Slaughter et al., 1953),⁷⁸ que leva em consideração as alterações genótípicas e fenótípicas em epitélio histologicamente normal dos pacientes tratados de câncer de cabeça e pescoço, e que pode predispor ao aparecimento de stp possivelmente por estar exposta à fatores carcinogênicos (Boungers et al., 1995).¹³

O elevado risco para o desenvolvimento do stp, particularmente no trato aerodigestivo superior, em pacientes tratados de carcinoma primário de cabeça e pescoço é ressaltado por alguns autores como De Vries (1994),²⁸ Kowalski (1994)⁴⁷, Kanda (1999)⁴³ e Martins (2000).⁵⁷

A ocorrência de um stp muda o prognóstico do paciente, tornando-o sombrio. Além disso, o tratamento de câncer de cabeça e pescoço revelou que alguns pacientes sobrevivem ao primeiro tumor primário, mas sucumbem ao segundo (Carr & Langdon, 1989;¹⁵ Boivin, 1990;¹² De Vries, 1994;²⁸ Haughey et al., 1992;³⁸ Wind et al., 2000;⁹² Tabor et al., 2002).⁸⁴

Disso resulta a importância atualmente atribuída a estudos que tratam de dados demográficos, incidência, prevalência, localização anatômica da neoplasia e o tipo histológico do stp. Mediante o conhecimento desses fatores, poderão ser moduladas e adaptadas modalidades diagnósticas e terapêuticas objetivando oferecer maior sobrevida e/ou melhor qualidade de vida a estes pacientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Billroth (1879),¹¹ sugeriu pela primeira vez, que pacientes curados de um primeiro tumor poderiam, com o tempo, desenvolver um segundo. Estabeleceu que para ser considerado como segundo tumor, a neoplasia deve apresentar aparência histológica diferente do primeiro tumor, localizar-se em outra região anatômica e produzir separadamente sua própria metástase.

Warren & Gates (1932),⁹⁰ estudaram 1072 casos de neoplasias malignas em vários sítios anatômicos. Quanto à incidência, 40 casos (3,7%), apresentaram *tumores primários múltiplos*, que estariam relacionados com uma predisposição ou susceptibilidade para o câncer em certas pessoas. Observaram como sítio mais acometido o trato aerodigestivo superior. Neste trabalho estabeleceram critérios para diferenciar um tumor primário múltiplo de lesões metastáticas ou recidivadas: ambas neoplasias devem ser malignas, ambas neoplasias devem estar anatomicamente separadas e a possibilidade do stp vir a ser metástase de um outro deve ser excluída. Também classificaram os stp de conformidade ao momento do diagnóstico como: *simultâneo* quando diagnosticado no dia da consulta, *sincrônico* quando diagnosticado num intervalo de até 6 meses após o aparecimento da primeira neoplasia e *metacrônico* quando diagnosticado com intervalo superior a 6 meses.

Slaughter et al. (1953),⁷⁸ estudaram 783 pacientes com carcinoma de boca. O número de pacientes que, após o tratamento, apresentaram tumores primários múltiplos no trato respiratório foi de 88 (11,2%). Sugeriram que a alta incidência seja decorrente da presença de uma área do epitélio do trato respiratório *pré-condicionada* a ser ativada para se transformar em câncer. Denominaram esta área como *campo de cancerização* (“*field cancerization*”), o que originou a expressão “Síndrome da mucosa condenada”. Nessa região do trato aerodigestivo superior surgiriam os stp como eventos independentes, de origem multicêntrica, ou seja, não derivados de uma mesma célula tumoral, mas como resultado de uma exposição prolongada da mucosa ao mesmo agente carcinógeno como fumo e álcool.

Moertel et al. (1961),⁶¹ foram os primeiros autores a utilizar a expressão stp, *para* fazer referência a pacientes que, após tratamento de neoplasias malignas, passaram a apresentar novas neoplasias malignas diferentes daquela inicial. Estudando 732 pacientes com tumor inicial na cavidade oral observaram 16,3% de ocorrência de stp. No câncer oral, o stp ocorre nos casos localizados no andar inferior da boca (soalho, língua, gengiva e área retromolar inferior) antes do que no andar superior (mucosa jugal, palato).

Moore (1965)⁶² foi o primeiro autor a correlacionar o vício do tabaco ao aparecimento do stp. Estudando 111 pacientes, com câncer em regiões anatômicas mais expostas a ação das substâncias produzidas pelo fumo, observou uma alta incidência para o desenvolvimento do stp no trato aerodigestivo.

Marchetta et al. (1965),⁵⁶ assinalam que o aspecto mais importante em pacientes que tiveram um tumor primário em cabeça e pescoço é o intervalo do exame clínico-exploratório. Intervalos curtos poderiam facilitar a detecção precoce de um segundo tumor. Estudando 1919 pacientes concluíram que: tumores primários múltiplos ocorreram em 7,5% desse total de pacientes; 64% dos tumores secundários foram detectados dentro de 24 meses após a lesão inicial e a sobrevida desses pacientes, 3 anos após o tratamento do segundo tumor, foi de 21% e após 5 anos foi de 9%.

Castigliano (1968),¹⁷ demonstrou que realmente existem possibilidades de desenvolvimento de stp em pacientes tratados de neoplasias primárias em boca, faringe e laringe, e que pacientes que pararam de fumar após o tratamento não apresentaram diminuição da incidência do stp, contrariando estudos anteriores que demonstraram uma baixa ocorrência de stp em pacientes que após o tratamento suspenderam o vício de fumar.

Silverman & Griffith (1972),⁷⁶ estudaram 174 pacientes tratados por neoplasia maligna de boca, dos quais 91% eram tabagistas, observaram associação entre fumo e desenvolvimento de stp. Afirmaram ainda que a radioterapia não é fator predisponente para o aparecimento de stp, uma vez que pacientes que não receberam radiação apresentaram níveis semelhantes de incidência de um segundo tumor.

Wynder et al. (1976),⁹⁴ demonstraram a associação do tabagismo e do etilismo com o desenvolvimento de stp da laringe. Consideraram o fumo e o álcool como fatores relativos ao meio ambiente. Além disso, afirmaram que existe um aumento da incidência de novos tumores em tecidos irradiados.

Tepperman & Fitzpatrick (1981),⁸⁶ estudaram 377 pacientes com carcinoma espinocelular em soalho de boca. Deste total de pacientes, 251 (80%) eram fumantes, 202 (65%) consumiam álcool regularmente e 173 pacientes (55%) incorriam em ambos os hábitos. Após o tratamento apareceram 123 novos cânceres, considerados como stp, desenvolvidos em 101 pacientes (27%). Em 82 destes pacientes (66.7%) o stp apareceu no trato respiratório e aerodigestivo. Um terço dos stp apareceram na cavidade bucal.

Maisel & Vermeersch (1981),⁵⁴ avaliaram durante 10 anos um total de 494 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Nesse período, utilizando a panendoscopia, detectaram 36 pacientes com stp no trato aerodigestivo superior, sendo a maioria destes do tipo metacrônico. Concluíram que a laringoscopia indireta e exame clínico oral e laringoscopia direta e esofagoscopia, são necessários para a detecção das lesões.

McGuirt et al. (1982),⁵⁹ estudaram 81 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Destes, 14 apresentaram stp do tipo sincrônico no trato aerodigestivo, detectados mediante exame panendoscópico. O esôfago foi o sítio mais comum de aparecimento da lesão. Os hospitais deveriam insistir no diagnóstico precoce procurando diminuir o custo da panendoscopia (denominada de tríplice endoscopia e que inclui broncoscopia, faríngeo-esofagoscopia e microlaringoscopia), um método capaz de detectar tumores *silenciosos* ou assintomáticos.

Silverman et al. (1983),⁷⁷ estudaram 160 pacientes, sendo 73% tabagistas. Observaram aumento do risco de aparecimento de stp nos pacientes que continuaram com o vício. As localizações anatômicas mais acometidas foram língua, orofaringe e soalho da boca. Verificaram também um aumento do risco de desenvolvimento do stp em homens possivelmente em razão da grande quantidade de fumo utilizado diariamente.

Batsakis (1984),⁶ estudou 11.623 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço. Destes, 506 (5,4%) apresentaram stp sincrônico, enquanto que 832 (9,5%) apresentaram o tipo metacrônico. As áreas mais freqüentes de aparecimento foram: cavidade oral, faringe, laringe e esôfago. Assinalam ainda que o stp não é de ocorrência usual em crianças.

Atkins et al. (1984),³ examinaram 451 pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço. Dentro deste grupo, utilizando a panendoscopia, detectaram 43 casos de stp (9.5%), sendo a maioria metacrônicos (22 casos) e localizados na boca e orofaringe. A sobrevida e mortalidade após o stp apresentaram o seguinte quadro: 3 pacientes sobreviveram sem doença durante 5 anos; 8 durante 1 ano. Com a doença sobreviveram 3 pacientes por 1 ano (total de vivos 14). A mortalidade apresentou 21 mortes pela doença e 8 por outras causas.

Vikram et al. (1984),⁸⁹ concluíram que 1 em cada 3 dos seus pacientes em estágio III ou IV de carcinoma espinocelular da boca, faringe, laringe e hipofaringe desenvolveu um stp até 5 anos após o tratamento do tumor primário. A incidência para stp em 114 pacientes estudados foi de 20.9%.

Winn & Blot (1985),⁹³ estudaram 7.820 pacientes com neoplasias primárias de língua, gengiva, soalho bucal e faringe em Connecticut, USA, entre 1935 e 1982. Em 10,6 % dos pacientes, num período de 3,4 anos de acompanhamento, apresentaram stp no trato aerodigestivo superior. Referem alto risco para desenvolvimento de stp o efeito do vício de fumar e do etilismo.

Leipzing et al. (1985),⁵⁰ em estudo prospectivo multi-institucional, avaliaram 384 pacientes com tumor de cabeça e pescoço. Otorrinolaringologistas, utilizando a panendoscopia e os critérios de Warren & Gates (1932)⁹⁰, detectaram 34 pacientes com stp no trato aerodigestivo superior (incidência de 8.9%). Simultaneamente detectaram também stp no pulmão (3.3%), esôfago (1.8%) e outros sítios orais (3.6%). Concluíram que a mucosa do trato aerodigestivo superior, quando exposta incessantemente a irritantes locais como o tabaco e o álcool, torna-se vulnerável para o desenvolvimento do câncer.

Watson & Leonard (1986),⁹¹ em trabalho de revisão, estimaram que 35% de incidência dos carcinomas, incluindo os de cabeça e pescoço, relacionam-se à dieta. O Selênio e as vitaminas A, C e E, utilizados isoladamente ou em forma coadjuvante com o tratamento convencional atuariam como anticarcinogênicos. Assim, a população adulta

deveria manter um nível não deficiente de consumo de vitaminas e de micronutrientes como os carotenóides.

Shibuya et al. (1987),⁷⁴ estudaram 1429 pacientes com câncer na cavidade oral. Destes, 117 apresentaram 136 stp, particularmente na cavidade oral, faringe, esôfago e pulmão. Dos 117 pacientes, 22 sobreviveram; 8 morreram pelo tumor inicial, 79 morreram pelo stp e 8 desapareceram. A forma mais letal de stp é aquela que afeta o pulmão.

Heeringa et al. (1988),³⁹ assinalam que o stp ocorre em 10 a 30% dos pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, sendo na maior parte metacrônicos. Estes autores estudaram 52 homens (96%) e 2 mulheres (4%) com carcinoma de laringe e concluíram que o prognóstico de pacientes portadores de carcinoma brônquico e da laringe é pobre, devido à detecção tardia da lesão complicando o tratamento. Além disso, demonstram que na Holanda, em pacientes com carcinoma de laringe, o stp ocorre mais em homens do que em mulheres (15% versus 7%) e mais em fumantes do que em pacientes que suspenderam o vício.

Parker & Enstrom (1988),⁶⁶ estudaram 2151 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço na UCLA Medical Center, durante o período de 1955 a 1979. Detectaram um total de 178 stp em vários sítios.

Destes, 39 stp foram em cabeça e pescoço, particularmente na orofaringe, soalho de boca, gengiva e língua. Concluíram que não existe diferença estatisticamente significativa em pacientes tratados por radiação – considerado em tese como fator co-carcinogênico- ou por cirurgia, quanto ao risco aumentado de desenvolvimento de stp.

Shaha et al. (1988),⁷³ estudaram 200 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Destes, 24 (12%) apresentaram stp sincrônico no trato aerodigestivo superior e seguem a seguinte descrição: 11 (5,5%) pacientes apresentaram stp na região de cabeça e pescoço; 9 (4,5%) no pulmão e 4 (2%) no esôfago. Saliente-se que dos 24 pacientes acompanhados, 7 apresentaram stp em áreas fora do trato aerodigestivo superior: 3 com stp no reto, 2 no intestino grosso e 2 na próstata. Durante acompanhamento posterior de 12 anos, observaram que 13 pacientes tornaram a apresentar stp, desta vez metacrônicos, a maioria no pulmão e esôfago. Destacam que a detecção do tumor sincrônico é de extrema importância para o prognóstico e manejo do tumor inicial, enquanto que a detecção precoce da lesão metacrônica torna-se igualmente crucial.

Carr & Langdon (1989),¹⁵ estudaram 105 pacientes com carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e com idade média de 62 anos. Destes, 15 desenvolveram stp, representando uma incidência de 14.3%. A maioria dos stp (60 %) foi descoberta em menos de 2 anos após

o aparecimento do tumor inicial. A taxa de sobrevida foi desapontadora – apenas 7,2 meses após o aparecimento do stp. Neste período, 6 pacientes (60%) morreram e somente 6 (40%) continuaram vivos, sendo um deles em fase terminal.

Cooper et al. (1989),²² estudaram 928 pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço. Um total de 110 stp ocorreu dentro daquele total de pacientes: tumores broncogênicos 31%, cabeça e pescoço 22% e tumores do esôfago 11%. Os autores afirmam que a distribuição anatômica dos stp (64% em regiões do trato aerodigestivo superior) reflete claramente a confirmação do conceito de *campo de cancerização*.

Licciardello et al. (1989),⁵³ examinaram a incidência e distribuição anatômica de stp em pacientes com câncer primário em cabeça e pescoço. A média da porcentagem de localização de stp do tipo sincrônico foi a seguinte: cabeça e pescoço (42 a 70%), esôfago (15 a 43%) e pulmão (5 a 26%). A panendoscopia rotineira identificou o stp do tipo simultâneo em 9 a 14% dos pacientes. O tipo metacrônico envolveu preferencialmente esôfago e pulmão, e apareceu como lesão oculta. Por essa razão, a vigilância ideal deveria começar dentro de 2 anos após o diagnóstico do câncer inicial de orofaringe e dentro de 4 anos em pacientes com câncer de soalho de boca, laringe ou língua. O câncer inicial em soalho

de boca estaria vinculado a um alto risco de desenvolvimento de stp em pulmão.

Panosetti et al. (1989),⁶⁵ realizaram o tratamento de 9.089 pacientes com câncer inicial no trato aerodigestivo superior. Destes, 855 casos (9,4%) apresentaram stp, dos quais 42,1% eram sincrônicos e 57,9% eram metacrônicos. A localização do segundo tumor guarda relação com a localização do primeiro tumor: o novo tumor tem uma tendência para seguir o trato respiratório (laringe e pulmão) ou o trato digestivo (faringe e esôfago). A sobrevida, em 5 anos, foi melhor para os casos metacrônicos (55%) do que para os sincrônicos (18%). A sobrevida não foi alterada pela idade do paciente.

Boivin (1990),¹² em trabalho de revisão, analisou o stp considerado como “efeito colateral do tratamento do câncer”, em razão da intensidade e potencial citotóxico da terapia. O stp é o efeito colateral mais importante superando outros efeitos colaterais como os hormonais e reprodutivos, os imunológicos e os cardíacos. Afirma também que existiria um risco aumentado de aparecimento de stp após radioterapia e quimioterapia.

Schantz et al. (1990),⁷¹ estudaram histopatologicamente, mediante degradação *in vitro* do cromossomo induzida por bleomicina, a

sensibilidade mutagênica –*mutagen sensitivity*– para o desenvolvimento de stp em pacientes fumantes e consumidores de álcool, com câncer de cabeça e pescoço. Em 51 pacientes considerados *in vitro* como não sensitivos ocorreram apenas 4 casos de stp (6%). No grupo composto por 33 pacientes, considerados *in vitro* como de alto risco, desenvolveram 9 stp (27%), principalmente no trato aerodigestivo superior. A sensibilidade mutagênica, possivelmente um resultado de uma reparação deficiente do DNA, estaria associada a um aumento do risco de desenvolvimento de stp. Em razão das exposições repetidas do trato aerodigestivo superior, aos agentes carcinógenos, como o tabaco, as alterações nas células epiteliais ocorreriam mais facilmente em indivíduos com sensibilidade mutagênica do que em indivíduos não sensíveis.

Hong et al. (1990),⁴¹ estudaram prospectivamente 103 pacientes com câncer inicial de cabeça e pescoço, que receberam tratamento por radiação e/ou cirurgia e ficaram livres da doença. Foram divididos em dois grupos para receber terapia coadjuvante. O grupo experimental (49 pacientes) recebeu 50 a 100 mg diários de isotretinoína (um retinóide sintético, análogo da vitamina A), durante 12 meses. O grupo controle (51 pacientes) recebeu apenas placebo. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto ao número e local da recorrência do câncer. Porém, o grupo da isotretinoína apresentou significativa diminuição do aparecimento do stp. Neste grupo, após 32 meses de preservação,

somente 2 pacientes (4%) tiveram stp. No grupo placebo, 12 pacientes (24%) apresentaram stp. Concluíram que altas doses de isotretinoína, embora não tenham a capacidade de prevenir a recorrência do tumor original, são efetivas na prevenção do stp, possivelmente por modular o crescimento de células pré-malignas ou por suprimir a progressão de células pré-malignas para lesões neoplásicas.

Tachimori et al. (1990),⁸⁵ realizaram tratamento de 75 pacientes com stp em cabeça e pescoço (41) e no esôfago (34). A reconstrução por enxerto após a ressecção da região de cabeça e pescoço foi necessária em 18 pacientes e a esofagoctomia foi realizada em 62 pacientes. Em oito pacientes, após ressecção, foi necessária a reconstrução da faringe e do esôfago. Um procedimento combinado com enxerto livre de tecido tem sido usado para concluir o tratamento cirúrgico em cabeça e pescoço e no esôfago.

Bachiller et al. (1991),⁵ classificaram os stp de cabeça e pescoço em quatro categorias topográficas: localizados nas vias aéreas superiores, que aparecem no pulmão, encontrados em outros sítios como útero e pâncreas e lesões que surgem na pele da cabeça e pescoço. Opinam que o tabaco e o álcool, como também a higiene bucal deficiente e a Síndrome de Plummer-Vinson predis põem ao aparecimento do stp. Além

disso, sustentam que é essencial o estado imunológico adequado do paciente, visto que a imunodepressão favoreceria o aparecimento de stp.

Gareval (1991),³⁴ revisou a literatura a respeito do papel do beta-caroteno –um precursor da vitamina A- na prevenção do câncer oral, incluindo a possibilidade de prevenir o stp, em pacientes com alto risco para o desenvolvimento dessa lesão no trato aerodigestivo superior. Embora o mecanismo de ação dos retinóides e carotinóides não seja muito bem conhecido, são substâncias que produzem efeitos benéficos sobre a diferenciação celular, a função imunológica e a interação de células com os Fatores de Crescimento, que teriam atividades inibitórias sobre o aparecimento de lesões neoplásicas.

Gusterson et al. (1991),³⁶ entendendo que a mutação da proteína p53 poderia ser um evento inicial da carcinogênese, precedendo os sinais de neoplasia, realizaram estudos imunocitoquímicos em cortes de carcinoma de cabeça e pescoço, utilizando três anticorpos diretamente na proteína p53. Encontraram forte positividade –manchamento nuclear pelo anticorpo- em 34% dos carcinomas e também em 15% de lesões pré-malignas da mucosa oral, o que revelou em ambos os casos, a presença de proteínas em mutação. A superexpressão, interpretada como a acumulação da proteína p53 em células não-diferenciadas, resulta de uma mutação.

Franco et al. (1991),³¹ estudaram aspectos demográficos e fatores de risco em pacientes com stp nas vias aerodigestivas superiores (VADS). Estes pacientes apresentam risco de aparecimento de novas neoplasias 10,7 vezes maior que a população em geral. Assinalam, que o risco de aparecimento do stp pode estar associada à extensão e severidade da lesão inicial, sendo este também um fator predictivo da própria sobrevida. Fazem referência que pessoas que trabalham em indústrias que processam metais apresentam alto risco para o desenvolvimento do segundo tumor, particularmente na região do epitélio do sistema respiratório.

Fijuth et al. (1992),³⁰ estudaram 600 pacientes para avaliar o risco de aparecimento do stp na região de cabeça e pescoço após radioterapia. Um total de 115 pacientes (19,2%) desenvolveu stp. Os pacientes que desenvolveram stp mais freqüentemente foram os irradiados exclusivamente com implantes de Irídio 192. A radioterapia externa teve uma porcentagem menor quanto ao aparecimento do stp. A vigilância para pacientes tratados exclusivamente com Irídio 192 deve ser intensa e prolongada. Concluíram também que a probabilidade de desenvolvimento de stp em câncer de cabeça e pescoço estaria em torno de 29,3%.

McGuirt (1992),⁵⁹ estudou a eficácia da panendoscopia em 100 pacientes com tumor de cabeça e pescoço. Observou uma alta

incidência de stp (18%) do tipo *sincrônico* na região de cabeça e pescoço, razão pela qual recomenda uma intensa e extensa preservação através da panendoscopia, em todos os pacientes que apresentaram tumor inicial. Este procedimento deve ser realizado inclusive sem aumento da morbidade. Além disso, o valor monetário da panendoscopia, em tese, nem deveria ser discutido, pois a detecção precoce da lesão só pode trazer benefícios. Assinala que o tumor de cabeça e pescoço não é uma doença regional da mucosa, mas, antes disso, é uma doença *panmucosal* do trato aerodigestivo.

Slootweg et al. (1992),⁷⁹ estudaram *in vitro* 8 pacientes com câncer de cabeça e pescoço para identificar se as novas lesões que surgiam no pulmão eram stp ou metástases. Um paciente apresentou no pulmão a mesma população aneuplóide de células da lesão inicial, o que indicava uma metástase. Dois pacientes apresentaram a mesma lesão diplóide, no tumor inicial e no pulmão, o que também seria uma metástase distante. Em cinco casos, entretanto, houve diferença em relação ao DNA inicial, representando novos clones, na forma de stp. Concluíram que a identidade de uma lesão poderia ser definida pelo índice de DNA e que existe uma alta heterogeneidade do DNA intratumoral.

Haughey (1992),³⁸ em estudo retrospectivo de 41830 pacientes com tumor de cabeça e pescoço encontraram uma prevalência

média de novos tumores do tipo metacrônico de 14.2%. A distribuição dos stp foi a seguinte: 35% em cabeça e pescoço, 25% em pulmão, 9% em esôfago e os restantes 31% fora do trato aerodigestivo. Afirmam que os stp acarretam serias conseqüências aos pacientes, como a própria redução da sobrevida, em razão de um prognóstico individual pobre para alguns sítios (pulmão, esôfago), um diagnóstico tardio da lesão e dificuldades para a aplicação de uma ótima terapia.

Chung et al. (1993),¹⁹ realizaram um estudo para determinar a mutação do p53, visto que por um lado, a inativação funcional do p53 pode contribuir para o desenvolvimento do stp do trato aerodigestivo superior e, por outro, a detecção das alterações do p53 possibilitaria o desenvolvimento de estratégias para a prevenção e a terapia desses tumores. O DNA foi extraído de tumores iniciais e de stp de 31 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Em 21 pacientes observou-se uma ou mais mutações do p53. Em todos estes casos a presença e o local das mutações foram diferentes daquelas observadas para o tumor inicial. Estas discordâncias da mutação do p53 em tumores iniciais e seus correspondentes stp, sugerem que as lesões aparecem como eventos independentes. As diferenças na mutação do p53 entre tumores primários e secundários confirmariam não só a origem independente dos tumores multifocais do trato aerodigestivo superior, mas também parecem outorgar

uma base molecular à hipótese do *campo de cancerização* descrito por Slaughter et al. (1953).⁷⁸

Nees et al. (1993),⁶⁴ estudaram a mutação do p53 que ocorre em epitélios de stp em cabeça e pescoço. As mutações do p53 em alterações iniciais, observados em hiperplasias e displasias de epitélios adjacentes a tumores, são sinais que precederiam uma evidente neoplasia e as diferentes mutações do p53 em múltiplos focos podem proporcionar uma base molecular para o desenvolvimento de stp. O p53, conhecido como “o guardião do genoma”, ao apresentar uma superexpressão em células tumorais distantes, refletiria, sobretudo, a perda do controle do ciclo celular.

De Vries (1993),²⁷ estudou a quimioprevenção do câncer, definida como a intervenção de dietas e agentes químicos no processo de carcinogênese, utilizados para prevenir ou prolongar o desenvolvimento de neoplasias. Estudos *in vitro*, em animais e epidemiológicos, demonstraram um efeito protetor da vitamina A, do beta-caroteno e de outros retinóides – análogos da vitamina A. No estudo europeu de quimioprevenção de longo prazo, do câncer de cabeça e pescoço, denominado EUROSCAN, os autores utilizaram *palmitato de retinol*, em 138 pacientes, na seguinte dose: 300.000 UI por dia durante o primeiro ano, depois 150.000 UI por dia no segundo ano. O efeito colateral mais observado, em 60% dos casos, foi o

ressecamento e a descamação da pele. Em apenas quatro pacientes (3%), o tratamento foi interrompido, em razão da severidade dos efeitos colaterais e da toxicidade. Os resultados foram considerados positivos quanto à diminuição do aparecimento de stp. Concluem que a quimioprevenção é um tratamento adjuvante bastante realista e promissor no manejo de pacientes com stp de cabeça e pescoço.

Kowalski (1993),⁴⁶ fazendo referência ao câncer de cabeça e pescoço, assinala que cerca de 50 a 60 % dos casos sobrevivem mais de 5 anos após o tratamento. Os stp vêm aumentando em grau de ocorrência, o que em parte pode ser explicado pela maior sobrevida dos pacientes tratados. Calcula-se que um indivíduo com câncer de vias aerodigestivas superiores tenha um risco de apresentar uma segunda neoplasia primária 10 vezes maior que a população em geral. Assinala que o uso rotineiro da endoscopia tríplice não apresenta uma boa relação custo-benefício. Devem-se valorizar pequenas queixas e realizar os exames quando houver necessidade.

Spitz & Bond (1993),⁸⁰ estudaram *in vitro*, a sensibilidade mutagênica de 278 pacientes, mediante cultura de linfócitos. Um total de 44% destes pacientes exibiu hipersensibilidade mutagênica. Os resultados indicaram que 13,1% destes pacientes com hipersensibilidade mutagênica desenvolveram stp, comparados com 7,7% não-sensitivos. Os autores

concluíram que a sensibilidade à carcinógenos é individual e a hipersensibilidade mutagênica aumenta o risco para o desenvolvimento de stp em pacientes com câncer do trato aerodigestivo superior.

Day et al. (1994),²⁵ estudaram 1090 pacientes com câncer oral; destes, 107 desenvolveram stp em 2,6 anos de observação. Os níveis de stp variaram de acordo com a idade e condição sócio-econômica, mas não com relação a sexo, raça, área geográfica, ocupação e história familiar de câncer. Pacientes mais idosos –entre 60 a 69 anos- apresentaram maior incidência. Da mesma forma, fatores sócio-demográficos como estado marital, nível de educação e renda *per capita*, tiveram grande influência sobre o risco para o desenvolvimento do stp. O fumo e o álcool foram fatores determinantes para o aparecimento das lesões. Ao término de 5 anos de seguimento dos pacientes com stp, 64% morreram, 35,5% continuaram vivos e 2,5% foram perdidos de vista. Estes dados corroboram o conceito de baixa sobrevida para estes casos.

De Vries et al. (1994),²⁸ afirmam que os pacientes portadores de carcinoma de cabeça e pescoço desenvolvem stp em cerca de 15 a 30% dos casos, atingindo particularmente o trato aerodigestivo. Prevalencem os casos metacrônicos que apresentam prognósticos adversos ou sombrios. Ocorre mais em homens que mulheres. Preconizam o uso rotineiro de quimioprevenção com vitamina A em pacientes considerados

de alto risco. O aumento da ocorrência do stp poderia estar relacionado com a sobrevida cada vez maior dos pacientes após o primeiro tumor – particularmente em razão da aplicação de melhores métodos terapêuticos – o que torna possível o aparecimento do stp.

Kowalski (1994),⁴⁷ afirma que a incidência de neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinoma de vias aerodigestivas superiores varia de 3,8% a 27% e a maior causa de óbito nesses pacientes é a presença de stp. Preconiza o uso da endoscopia tríplice (laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia) para um acompanhamento clínico criterioso.

Schwartz et al. (1994),⁷² relatam que o aparecimento do stp é um fator limitante da sobrevida, principalmente nos casos de tumores iniciais. Os autores estudaram 851 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Destes, 162 (19%) apresentaram stp, a maior parte metacrônicos (59%). A probabilidade encontrada para o desenvolvimento do stp, 5 anos após o tratamento do tumor inicial, foi de 22%. Quanto à sobrevida pacientes homens apresentaram níveis pouco melhores (26%) do que mulheres (21%). A probabilidade de sobrevida, em cinco anos, foi influenciada pelo local do primeiro tumor - 39% para laringe, 26% para cavidade oral e 11% para base de língua. A sobrevida não foi influenciada pela idade. A sobrevida para não-fumantes foi de 42% e de 19% para

fumantes; para os consumidores de álcool foi de 30% e 21% para os não-consumidores.

Benner et al. (1994),⁹ estudaram 52 pacientes com câncer inicial de cabeça e pescoço que receberam tratamento convencional. Um grupo de 22 pacientes recebeu isotretinoína (30 mg/dia por 1 ano) e outro grupo de 30 pacientes recebeu placebo. Verificaram que não houve diferenças nos níveis de recorrência do tumor original entre ambos os grupos. Porém, houve redução estatisticamente significativa quanto ao desenvolvimento do stp entre ambos os grupos. Apareceram 7 casos (14%) no grupo da isotretinoína e 16 casos (31%) para o grupo placebo. Destacaram que existe um severo efeito tóxico da isotretinoína cuja administração não deve passar de 30 mg/d durante 3 anos.

Yoshino et al. (1995),⁹⁵ estudaram 462 pacientes, dos quais 21 apresentaram stp do tipo metacrônico em esôfago e cabeça e pescoço. Em 8 pacientes com stp em esôfago, (Grupo I), o câncer inicial foi detectado em cabeça e pescoço enquanto que em 13 pacientes com stp em cabeça e pescoço, (Grupo II), o câncer inicial foi no esôfago. No Grupo I o stp manifestou-se em torno de 8,7 meses após o câncer inicial; enquanto que no Grupo II a média foi de 49,6 meses, o que não é uma diferença significativa. Ambos os grupos foram tratados por cirurgia. Somente um paciente do grupo I sobreviveu em 3 anos de observação. No Grupo II

morreram 6 pacientes por recorrência da lesão. Não existiu também diferença significativa entre os grupos. Embora o tratamento do stp seja similar ao do tumor inicial, o prognóstico foi muito pior para o stp, sendo determinado pelo estadiamento desta lesão.

Bongers et al. (1995),¹³ investigaram *in vitro* a expressão do p53 em 44 pacientes com carcinoma oral. Destes, 15 pacientes desenvolveram stp. A finalidade da pesquisa consistiu em determinar o valor predictivo da expressão do p53, como biomarcador para o desenvolvimento de stp no trato aerodigestivo superior. Concluíram que a expressão do p53 observada em neoplasias, displasias e tecido normal da mucosa peritumoral não teria valor predictivo para o desenvolvimento do stp. Contudo, a ausência de reação do anticorpo não significa falta de alteração genética do p53, pois, em razão da diversidade biológica do gen supressor do tumor, pode não ter sido detectada.

Gallo & Bianchi (1995),³³ estudaram *in vitro* 12 pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Em 6 pacientes com stp (50%), observou-se expressão positiva do p53 para ambos, tumor inicial e segundo tumor. Em 3 (25%) verificou-se expressão positiva no tumor inicial, mas não no subsequente stp. Em 2 (17%) observou-se expressão do p53 somente no stp e, finalmente, apenas 1 paciente (8%) não mostrou expressão positiva no tumor inicial e nem no stp. A alteração do p53 ocorre

em epitélio normal, em lesão pré-maligna não invasiva e em carcinomas invasivos no trato aerodigestivo superior de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, o que pode preceder o desenvolvimento do stp, particularmente quando a região é exposta a carcinógenos como álcool e fumo. Estes estudos são importantes em razão de poderem quantificar o risco de desenvolvimento de carcinomas no trato aerodigestivo superior, além da possibilidade de identificar pacientes de alto risco para stp.

Jones et al. (1995),⁴² estudaram 3436 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, dos quais 274 desenvolveram stp. A média da incidência do stp foi de 9,1% em 372 meses, e a média do tempo de aparecimento foi de 36 meses. O stp ocorre com maior frequência em homens com menos de 60 anos, particularmente os que tiveram tumor inicial na laringe e cavidade oral. A radioterapia não teve nenhuma relação com o aumento do risco de desenvolvimento do segundo tumor. O sítio mais comum de aparecimento do stp foi em cabeça e pescoço (50%) e pulmão (34%). A mortalidade especificamente por tumor dos pacientes que desenvolveram stp foi de 20% após 15 anos comparados com 44% para os que não desenvolveram stp. No câncer oral, o stp ocorreria com maior probabilidade se o tumor inicial estivesse localizado na parte inferior da cavidade oral (soalho de boca, alvéolo inferior ou triângulo retromolar) do que na parte superior da cavidade oral (língua, mucosa bucal ou palato).

Robinson & Neugut (1995),⁶⁹ assinalam que a média anual de incidência do stp após câncer inicial de cabeça e pescoço é de 14,7/1000 pacientes. Após 5 anos do diagnóstico inicial, 8,4% de mulheres e 9,8% de homens com câncer no trato aerodigestivo superior, desenvolveram stp metacrônico na mesma área. A média de incidência anual é de 15,4/1000 em mulheres e 18,2/1000 em homens. A radioterapia não teria efeito carcinogênico, uma vez que pacientes irradiados tiveram uma sobrevida de 20 meses e os não-irradiados 35 meses. Esta diferença pode ser resultado, entre outras causas, pelo fato de o tratamento dado ao stp ter sido menos efetivo em função da prévia radioterapia inicial.

Bedi et al. (1996),⁸ analisaram espécimes de tecido neoplásico de 8 pacientes do sexo feminino com stp em cabeça e pescoço. Foi testada a inativação do cromossomo X –além do padrão de perda dos alelos cromossomais- para evidenciar a possível *origem clonal comum* desses tumores. Formas idênticas de inativação parecem confirmar a origem clonal comum desses tumores, o que não exclui a existência de clones que nascem de forma independente. Concluíram que, em alguns pacientes com câncer em cabeça e pescoço, o stp origina-se do mesmo clone, ou seja, de um progenitor comum. A importância clínica desta pesquisa reside em que se os eventos iniciais da transformação podem ser identificados; o diagnóstico para detectar células residuais com essas alterações, poderia prever a recorrência do tumor e orientaria terapias

como a quimioprevenção, para bloquear ou inibir o desenvolvimento de um novo tumor.

Shin et al (1996),⁷⁵ estudaram a expressão da proteína p53 como elemento predictivo tanto da recorrência do primeiro tumor como do aparecimento de stp em 61 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, previamente tratados. Detectaram a mutação do p53 em células tumorais em 41 pacientes (59%), o que representaria um prognóstico adverso para a sobrevida, para o tempo de recorrência do tumor inicial e para o tempo de aparecimento do stp. Concluíram que, o tempo para o aparecimento de falhas do tratamento inicial, por definitiva terapia local, foi significativamente encurtado no grupo positivo para o p53 comparado com o grupo negativo para o p53. A observação da alta positividade do p53 -e a contínua proliferação celular neoplásica- representa uma mutação ou uma disfunção dessa proteína, que se relaciona a falhas na indução da apoptose ou no bloqueio da proliferação celular, o que redundaria no aparecimento precoce da doença.

Yueh et al (1998),⁹⁶ estudaram 621 pacientes com câncer inicial de cavidade oral e orofaringe. Destes, 308 tiveram tumores recorrentes, dos quais foram excluídos 146 pacientes como os que não tiveram dados completos. Os remanescentes 162 pacientes (52,6%), com idade média de 63 anos, tiveram stp na cavidade oral ou na mucosa

orofaríngea. A média de sobrevida destes pacientes com stp foi de 1,8 anos. A idade, sexo, morbidade e tipo de tratamento do tumor inicial não tiveram efeitos significantes na sobrevida. Porém, variáveis clínicas como baixo peso, sintomas sistêmicos como fadiga e anorexia e função mastigatória deficiente, tiveram forte efeito para a mortalidade. As variáveis morfológicas como a invasão do músculo constritor da faringe ou músculo do soalho da boca e ainda o estágio do tumor –TNM- tiveram um forte valor predictivo para a mortalidade. Por exemplo, pacientes em estágio I (para stp) tiveram um ano de sobrevida que corresponde a 80%, enquanto que nos pacientes com estágio IV de TNM o nível de sobrevida esteve em torno de 20%.

Cernea et al. (1998),¹⁸ estudaram 384 pacientes com tumor em cabeça e pescoço. Destes, 11 (2,8%) pacientes com idade média de 59 anos, tiveram stp, definidos como tais de acordo a três critérios: a) ambas as lesões devem ser histologicamente malignas; b) lesão distinta e topograficamente separada da anterior por tecido normal, em extensão igual ou superior ao maior diâmetro da lesão maior e; c) lesão em que foi excluída possibilidade de metástases (distinção histopatológica e/ou histoquímica). A incidência do stp em cabeça e pescoço estaria entre 3,7 e 19%, sendo que neste estudo a média foi de 2,8%. Esta diferença, segundo os autores, reflete variáveis como o tipo de serviço em questão, a eficácia do tratamento utilizado e a quantidade e qualidade do seguimento. A

incidência será maior quanto mais e melhor se procura pelos stp. Fatores como hereditariedade, infecções crônicas, estado nutricional, deficiências imunológicas, ainda são obscuros na gênese dos stp. A radioterapia parece aumentar a incidência de stp após um período prolongado –cinco a dez anos. Quanto ao prognóstico, é geralmente ruim em stp do trato aerodigestivo superior e as causas são principalmente três: grande incidência de stp em esôfago e pulmões, onde o câncer tem péssimo prognóstico; diagnóstico tardio do stp; e dificuldade de tratamento do stp por más condições locais deixadas no tratamento do primeiro tumor. Salientam que o tratamento deve ser agressivo, se possível tratando as duas lesões simultaneamente.

Leong et al. (1998),⁵² assinalam que, em pacientes com tumor de cabeça e pescoço, a presença de carcinoma, como nódulo solitário, que surge no pulmão pode representar um segundo tumor ou uma metástase. Esta distinção é importante, pois influencia no prognóstico e conduz a estratégia para o tratamento. Contudo, clinicamente é difícil fazer esta distinção. Estudando 16 pacientes conseguiram fazer a distinção mediante detecção de alterações genéticas nos tumores. O padrão de perdas cromossomais seqüenciais em 10 pacientes foi semelhante sugerindo metástase enquanto que nos outros pacientes o padrão da deleção de alelos cromossomais teve outras características sugerindo um tumor de origem independente, isto é, um stp. Sugerem que este tipo de

análise poderia ser aplicado em todos os pacientes onde não está clara a origem de um nódulo pulmonar solitário.

Cianfriglia et al. (1999),²⁰ verificaram em 200 pacientes com carcinoma espinocelular de boca uma incidência de 14% de stp, destes 39% na cavidade oral, 18% orofaringe, 10% no pulmão e 7% tanto no lábio e laringe. 96% foram carcinomas espinocelulares, 40% do tipo sincrônico e 60% metacrônico, desenvolvendo numa taxa de 1,5% ao ano. O consumo pesado de tabaco foi associado com maior risco de stp, não houve diferenças em relação ao estágio da neoplasia.

Kanda (1999),⁴³ encontrou uma incidência de 4,2% para o stp em cabeça e pescoço em 9 anos de preservação; assinala que a incidência de stp em cabeça e pescoço varia de 1% a 36% e a média oscilaria entre 6% a 15%. Os fatores que influenciam a sobrevida são a idade do paciente e o estágio avançado do tumor. A sobrevida é maior nos casos de primeiro tumor localizado na cavidade oral e laringe comparada à faringe, pulmão e esôfago.

León et al. (1999),⁵¹ estudaram 1845 pacientes com carcinoma da cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe. Destes, 302 (16%) desenvolveram stp, assim distribuídos: cabeça e pescoço (40%), pulmão 31% e esôfago 9%. Em torno de 20% dos tumores localizou-se fora

do trato aerodigestivo. Em pacientes fumantes e consumidores de álcool 80% dos stp desenvolveram-se no trato aerodigestivo superior o que parece reforçar o conceito de *campo de cancerização* de Slaughter.

Van der Tol et al. (1999),⁸⁸ avaliaram o risco de desenvolvimento de stp (excluindo cânceres de pele) em 56 pacientes que se submeteram ao tratamento de carcinoma espinocelular de lábio inferior. A média de seguimento dos pacientes foi 5,5 anos. Dez pacientes (17,8%) desenvolveram pelo menos um novo câncer primário. A prevalência de stp no trato respiratório e digestivo superior e em outros locais, foi 19,4 e 12,9 por 1000 pessoas por ano de seguimento, respectivamente. Os pacientes estavam expostos a um risco constante de desenvolver stp de 2,7% por ano durante pelo menos 5 anos.

Aydiner et al. (2000),⁴ analisaram durante um período de 10 anos (1987-1996), 26.255 pacientes com câncer admitidos para tratamento. Destes, 271 (1%) apresentaram múltiplos tumores primários. Noventa e dois (34%) desenvolveram tumores sincrônicos (grupo sincrônico) e 179 (66%) metacrônicos (grupo metacrônico). A média de idade foi alta nos dois grupos. A proporção homem/mulher foi 1,36 no grupo sincrônico e 0,74 no metacrônico. Fumantes e alcoólatras foram mais comum no grupo sincrônico. Cânceres de mama e de pulmão foram os mais prevalentes, e as associações entre tumores de cabeça e pescoço e

pulmão e entre mama e mama foram as mais freqüentes. A freqüência de tumores aerodigestivos e a de tumores mesenquimais foi menor no grupo sincrônico em relação ao metacrônico.

Martins (2000),⁵⁷ afirma que a incidência do stp em cabeça e pescoço está entre 15% a 30%. Com relação ao tratamento de pacientes com tumor da faringe e esôfago preconiza, em casos selecionados, a técnica radical da faringolaringoesofagotomia e reposição gástrica (PLE>), argumentando que reconhecidamente existe persistência ou ocorrência subsequente de stp na região denominada de *campo de cancerização* do trato aerodigestivo superior.

Wind et al. (2000),⁹² assinalam que o tratamento do stp em cabeça e pescoço é controverso. O prognóstico sombrio e a proximidade anatômica entre os dois tipos de carcinomas complicam a estratégia de tratamento e limitam as escolhas terapêuticas para cada caso. Realizou-se tratamento curativo de 43 pacientes com stp. Em 10 pacientes foram realizados esofaringeolaringectomias e em 33 esofagotomias. A mortalidade pós-operatória foi de 9,3%. A história pregressa de radiação cervical não representou um significativo fator de risco. A esofagotomia após o tratamento convencional é possível de ser realizada com um nível de baixa mortalidade e aceitável morbidade, particularmente em razão da preservação da laringe.

Carvalho et al. (2001),¹⁶ analisaram os fatores associados com o desenvolvimento de stp em cabeça e pescoço e compararam com a população em geral. Foram analisados 605 casos matriculados prospectivamente em 3 áreas do Brasil: 187 de São Paulo, 266 de Curitiba e 152 de Goiânia, no período de fevereiro de 1986 a janeiro de 1989. todos apresentavam câncer em alguma região do trato aerodigestivo superior. Destes 47 pacientes (7,8%) desenvolveram stp, sendo 32 casos no trato aerodigestivo superior. Os autores concluíram que pacientes com câncer de lábio, boca e orofaringe têm maior risco de desenvolver um stp quando comparados com pacientes com câncer de laringe e hipofaringe. Além disso, pacientes com câncer na cabeça e pescoço apresentam maior taxa de incidência de stp quando comparados com a população em geral, principalmente quando se compara a freqüência de incidência de tumores cuja carcinogênese está baseada principalmente no consumo de álcool e tabaco.

Hemminki et al. (2001),⁴⁰ analisaram segundos cânceres após carcinomas espinocelulares de boca, esôfago, reto, cervical, genital e de pele. Observaram uma forte e consistente associação de stp em todas as localizações em homens e mulheres. Como um novo achado, a associação entre câncer de reto e papilomavírus humano (HPV) foi relatada. Novas evidências de cânceres de pele associados ao HPV também foram observadas. Por se tratar de um estudo epidemiológico, as associações

são fortes e freqüentemente suportadas por um grande número de comparações. No entanto, se estes achados no câncer de pele e de reto são devidos aos HPV ou outras infecções passageiras ou intrínsecas depressões do sistema imunológico ou outro fator sistêmico ainda deve ser estabelecido.

Khuri et al (2001),⁴⁴ realizaram um estudo duplo-cego para avaliar a eficácia de baixas doses do ácido 13-*cis-retinóide* na prevenção do stp em pacientes com estágio I ou II de carcinoma espinocelular de laringe, cavidade oral ou faringe tratados com cirurgia, radioterapia ou ambos e cujo diagnóstico foi estabelecido 36 meses do início do estudo. Dos 1191 casos, 172 desenvolveram stp, destes, 121 (70,3%) foram relacionados com o tabaco, incluindo 113 no trato aerodigestivo. A taxa anual de desenvolvimento de stp foi de 5,1%.

Kramer (2001),⁴⁹ avaliaram a incidência, fenótipo e taxa de sobrevida de 981 pacientes com carcinoma espinocelular que foram tratados entre 1980 e 1998 na Universidade Médica de Hanover, Alemanha. Do total, 9,2% dos pacientes desenvolveram stp, sendo localizados no trato aerodigestivo superior. A média de idade dos pacientes que desenvolveram stp foi 55,6 anos. A proporção masculino/feminino foi 3:1. Tumores de faringe e de soalho de boca foram associados com maior risco de stp, as principais localizações do stp foram faringe, cavidade oral, soalho

e esôfago. Em pacientes com stp o índice de estádios T1 e T2 foram significativamente maiores, comparados com os estádios avançados, de acordo com os autores isto pode ser explicado pela menor sobrevida de pacientes avançados.

Mayne et al. (2001),⁵⁸ realizaram um estudo duplo-cego com objetivo de verificar se o β -caroteno apresenta eficácia na prevenção de stp de boca, orofaringe e laringe em humanos. Foram estudados, 264 pacientes tratados de carcinoma espinocelular em estágio inicial de cavidade oral, laringe e faringe, sendo divididos em dois grupos: um recebendo 50 mg de β -caroteno diário e o outro o placebo. Após uma média de 51 meses de seguimento, verificaram que não houve diferenças entre os dois grupos. Na análise loco-específica, o suplemento de β -caroteno não teve efeito significativo no segundo câncer de cabeça e pescoço ou de pulmão. Apesar de não ter havido diferenças significativas, algumas estimativas sugerem uma possível diminuição do risco de segundo tumor em cabeça e pescoço, mas um possível aumento em câncer pulmonar. Os autores sugerem a necessidade crítica de mecanismos de estudos para diferenciar respostas em epitélios de diferentes localizações.

Braakhuis et al. (2002),¹⁴ com base na análise molecular de tumores e dos campos da mucosa entre eles, propuseram que lesões neoplásicas secundárias podem não ser consideradas stp, significando que

os conceitos atuais de stp precisam ser revistos. Dessa forma, as novas definições seriam: “*stp verdadeiro*”, recorrência local, SFT (segundo tumor de campo, derivado do mesmo campo da mucosa alterada geneticamente que o ptp) e metástase. Considerando as diferenças etiológicas das lesões, acreditam que uma definição molecular precisa é essencial para se fazer progressos no manejo clínico dos cânceres de boca e orofaringe.

Tabor et al. (2002),⁸⁴ relatam que o stp tem um impacto negativo no prognóstico do carcinoma de cabeça e pescoço. Compararam mutações *TP53* e perda de perfil heterozigoto usando 19 marcadores microssatélites de cromossomos *3p*, *9p*, *13p* e *17p*. Em todos os pacientes, lesões geneticamente alteradas na mucosa foram detectadas em no mínimo uma margem da ressecção tanto do ptp como do stp. Evidência de uma origem clonal comum do ptp, stp e a mucosa intervinda foi encontrada em pelo menos 6 dos 10 pacientes. Os resultados indicam que uma proporção de múltiplos tumores primários desenvolve de um único campo alterado. Baseado na diferença etiológica e nas consequências clínicas, os autores propõem que stp independentes devem ser distinguidos de segundos tumores de campo, que surgem dos mesmos campos alterados geneticamente do local onde o ptp se desenvolveu.

3 PROPOSIÇÃO

Esta pesquisa se propõe estudar em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca possíveis fatores demográficos, clínicos e terapêuticos que possam exercer influência no desenvolvimento e na sobrevida daqueles que apresentaram um segundo tumor primário.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

Este estudo baseia-se numa análise retrospectiva de 848 casos de pacientes portadores de neoplasia primária de boca com diagnóstico confirmado de carcinoma espinocelular, admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Centro de Pesquisa e Tratamento Hospital do Câncer Antônio Cândido Camargo, da Fundação Antônio Prudente, na cidade de São Paulo.

Após análise e manifestação favorável dos CEP locais deu-se início o presente trabalho. (Anexo I)

Foram analisados os casos matriculados no período entre janeiro de 1984 e dezembro de 1994. Através de uma ficha própria (Anexo II), foram colhidas informações contidas nos prontuários dos pacientes que preenchem os quesitos desta pesquisa.

Do total de 848 pacientes, 126 apresentaram um segundo tumor primário e, para facilitar a análise do banco de dados, foram selecionados 252 casos que não desenvolveram stp.

A última data de atualização dos prontuários foi dezembro de 2002.

4.1.1 Critérios de Elegibilidade para o Estudo

Os critérios de elegibilidade desse estudo foram:

- A- Pacientes com diagnóstico histologicamente confirmado de carcinoma espinocelular primário de boca;
- B- Pacientes tratados com registro no hospital;
- C- Pacientes tratados do primeiro tumor primário (ptp) com finalidade curativa;
- D- Pacientes que receberam tratamento radioterápico paliativo, porém quando a dose de radiação administrada correspondia à dose do tratamento curativo.

Não foram considerados elegíveis para este estudo os casos que apresentaram pelo menos uma das seguintes características:

- A- Pacientes que abandonaram ou interromperam o tratamento;

- B- Pacientes considerados fora de possibilidades terapêuticas (FPT ou RHD) no momento da admissão;
- C- Pacientes tratados em outras instituições e encaminhados para sequência ou complementação do tratamento;
- D- Pacientes tratados exclusivamente com quimioterapia antineoplásica.

4.1.2 Dados Demográficos

Do total de pacientes estudados, os extremos de idade foram 24 e 95 anos, sendo que 27 pacientes (7,1%%) tinham até 40 anos, 213 (56,3%) tinham idade entre 41 e 60 anos e 138 (36,5%) tinham mais de 60 anos de idade.

Os extremos de idade dos pacientes que desenvolveram o stp foram 31 e 82 anos, sendo que 7 pacientes (5,6%) tinham até 40 anos, 70 (55,6%) tinham idade entre 41 e 60 anos e 49 (38,9%) tinham mais de 60 anos de idade.

Os extremos de idade dos pacientes que não desenvolveram stp foram 24 e 95 anos, sendo que 20 pacientes (7,9%)

tinham até 40 anos, 143 (56,7%) tinham idade entre 41 e 60 anos e 89 (35,3%) tinham mais de 60 anos de idade.

Quanto ao sexo, do total de casos, 306 pacientes (81%) eram do sexo masculino e 72 (19%) do sexo feminino, estando divididos da seguinte maneira: 105 pacientes (83,33%) do sexo masculino e 21 (16,67%) do sexo feminino e 201 (79,8%) do masculino e 51 (20,2%) do feminino, nos casos que desenvolveram stp e naqueles que não desenvolveram stp, respectivamente.

Com referência à raça dos pacientes, do total, 298 (78,8%) eram da raça branca e 80 (21,2%) da não branca. Os grupos estavam divididos da seguinte maneira: 105 (83,3%) eram da raça branca e 21 (16,7%) da não branca e 193 (76,6%) da branca e 59 (23,4%) da não branca, nos casos que desenvolveram stp e naqueles que não desenvolveram stp, respectivamente.

4.1.3 Dados Clínicos

Do total, 308 (81,5%) pacientes eram tabagistas, sendo que 53 (14%) consumiam diariamente uma quantidade de tabaco classificada em cruz (+); 124 (32,8%) consumiam ++; 34 (9%) consumiam +++ e 97

(25,7%) consumiam +++. Trinta e sete (9,8%) pacientes não fumavam e em 33 (8,7%) anamneses esta informação não foi registrada.

Dos pacientes que desenvolveram stp, 103 (81,8%) pacientes eram tabagistas, sendo que 22 (17,5%) consumiam diariamente uma quantidade de tabaco classificada em +; 41 (32,5%) consumiam ++; 12 (9,5%) consumiam +++ e 28 (22,2%) consumiam +++. Oito (6,3%) pacientes não fumavam e em 15 (11,9%) anamneses esta informação não foi registrada.

Dos pacientes que não desenvolveram stp, 205 (81,4%) pacientes eram tabagistas, sendo que 31 (12,3%) consumiam diariamente uma quantidade de tabaco classificada em +; 83 (32,9%) consumiam ++; 22 (8,7%) consumiam +++ e 69 (27,4%) consumiam +++. Eram não fumantes 29 (11,5%) pacientes e não foi colhida esta informação em 18 (7,1%) anamneses.

O consumo freqüente de bebida alcoólica, do total de pacientes, foi relatado por 248 (65,6%). Os etilistas também foram classificados em cruzes de acordo com o consumo diário e qualidade da bebida e estavam assim distribuídos: 42 (11,1%) +; 59 (15,6%) ++; 46 (12,2%) +++, 101 (26,7%) +++. A informação não constava de 34 (9%)

prontuários e 96 (25,4%) referiam não consumir nenhum tipo de bebida alcoólica.

Dentre os pacientes que desenvolveram stp, 84 (66,7%) relataram o consumo freqüente de bebida alcoólica. Estando distribuídos assim: 17 (13,5%) +; 19 (15,1%) ++; 11 (8,7%) +++, 37 (29,4%) +++. A informação não constava de 15 (11,9%) prontuários e 27 (21,4%) referiam não consumir nenhum tipo de bebida alcoólica.

No grupo de pacientes que não desenvolveram stp, 167 (66,3%) relataram o consumo freqüente de bebida alcoólica. Estando distribuídos da seguinte maneira: 26 (10,3%) +; 40 (15,9%) ++; 38 (15,1%) +++, 63 (25%) +++. A informação não constava de 19 (7,5%) prontuários e 66 (26,2%) referiam não consumir nenhum tipo de bebida alcoólica.

As localizações do ptp foram: língua com 153 casos (40,5%), soalho de boca 95 casos (25,1%), gengiva 55 casos (14,6%), área retromolar 46 casos (12,2%), mucosa bucal 17 casos (4,5%) e palato duro 12 casos (3,2%).

As localizações do ptp nos pacientes que desenvolveram um stp foram: língua com 48 casos (38,1%), soalho de boca 36 casos (28,6%), gengiva 18 casos (14,3%), área retromolar 17 casos (13,5%),

mucosa bucal 5 casos (4%) e, por último, palato duro 2 casos (1,6%).

(Quadro 1)

As localizações do ptp nos pacientes que não desenvolveram um stp foram: língua com 105 casos (41,7%), soalho de boca 59 casos (23,4%), gengiva 37 casos (14,7%), área retromolar 29 casos (11,5%), mucosa bucal 12 casos (4,8%) e palato duro 10 casos (4%).

(Quadro 2)

As localizações anatômicas dos 126 casos de stp foram boca com 29 casos (23%), pele com 16 casos (12,7%), esôfago e faringe com 15 casos cada (11,9%), laringe com 9 casos (7,1%), pulmão com 8 casos (6,3%) e outras localizações somaram 34 casos (27%). (Quadro 3).

Quadro 1 - Sítio anatômico do primeiro tumor primário, nos pacientes que desenvolveram segundo tumor primário.

Localização do PTP	Quantidade	%
Língua	48	38,1
Soalho de boca	36	28,6
Gengiva	18	14,3
Área retromolar	17	13,5
Mucosa oral	5	4
Palato duro	2	1,6
Total	126	100

Quadro 2 - Sítio anatômico do primeiro tumor primário, nos pacientes que não desenvolveram segundo tumor primário

Localização do PTP	Quantidade	%
Língua	105	41,7
Soalho de boca	59	23,4
Gengiva	37	14,7
Área retromolar	29	11,5
Mucosa oral	12	4,8
Palato duro	10	4
Total	252	100

Quadro 3 - Distribuição do segundo tumor primário conforme sua localização anatômica

Localização do STP	Quantidade	%
Boca	29	23,0
Pele	16	12,7
Esôfago	15	11,9
Faringe	15	11,9
Laringe	9	7,1
Pulmão	8	6,3
Outras	34	27,0
Total	126	100,0

Neste estudo, 126 (14,7%) dos pacientes que desenvolveram um stp, 29 (3,4%) desenvolveram um terceiro tumor primário (ttp), 5 (0,6%) um quarto tumor primário (qtp) e 2 (0,2%) um quinto tumor primário.

As localizações anatômicas dos 29 casos de terceiros tumores primários (ttp) foram boca com 13 casos (44,8%), pele com 7 casos (24,1%), faringe com 6 casos (20,7%), esôfago com 2 casos (6,9%) e 1 caso (3,4%) em outra localização. (Quadro 4).

Quadro 4 - Distribuição do terceiro tumor primário conforme sua localização anatômica

LOCALIZAÇÃO DO TTP	FREQÜÊNCIA	%
Boca	13	44,8
Pele	7	24,1
Esôfago	2	6,9
Faringe	6	20,7
Outra	1	3,4
Total	29	100,0

As localizações anatômicas dos 5 casos de qtp, foram boca com 2 casos (40%) e pele com 3 casos (60%). (Quadro 5).

Quadro 5 - Distribuição do quarto tumor primário conforme a localização anatômica

LOCALIZAÇÃO DO QTP	FREQÜÊNCIA	%
Boca	2	40,0
Pele	3	60,0
Total	5	100,0

A localização anatômica dos 2 casos de quinto tumor primário foi em pele.

Conforme o sistema de estadiamento proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 1998),⁸⁷ quanto à extensão da neoplasia primária foram estadiados da seguinte maneira: 32 pacientes encontravam-se na categoria T1 (8,5%), 97 na categoria T2 (25,7%), 67 na categoria T3 (17,7%) e 182 na categoria T4 (48,1%) (Quadro 6)

Quadro 6 - Distribuição dos casos segundo a extensão local do primeiro tumor primário (T)

CATEGORIA (T)	FREQÜÊNCIA	%
1	32	8,5
2	97	25,7
3	67	17,7
4	182	48,1
TOTAL	378	100,0

Nos casos que desenvolveram stp foi estadiada da seguinte maneira: 15 em categoria T1 (11,9%), 49 em categoria T2 (38,9%), 22 em T3 (17,5%) e 40 em T4 (31,7%). (Quadro 7)

Nos casos que não desenvolveram stp, a extensão da neoplasia primária foi estadiada da seguinte maneira: 17 em categoria T1 (6,7%), 48 em categoria T2 (19%), 45 em T3 (17,9%) e 142 em T4 (56,3%). (Quadro 8)

Conforme o sistema de estadiamento proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 1998),⁸⁷ a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais foi a seguinte: 187 encontravam-se na categoria N0 (49,5%), 103 na categoria N1 (27,2%), 26 na N2a (6,9%), 25

na N2b (6,6%), 21 na N2c (5,6%), 14 na N3 (3,7%) e 2 na Nx (0,5%).

(Quadro 9)

Quadro 7 - Distribuição dos casos segundo a extensão local do primeiro tumor primário (T), nos pacientes que desenvolveram segundo tumor primário

CATEGORIA (T)	FREQUÊNCIA	%
1	15	11,9
2	49	38,9
3	22	17,5
4	40	31,7
TOTAL	126	100,0

Quadro 8 - Distribuição dos casos segundo a extensão local do primeiro tumor primário (T), nos pacientes que não desenvolveram segundo tumor primário

CATEGORIA (T)	FREQUÊNCIA	%
1	17	6,7
2	48	19
3	45	17,9
4	142	56,3
TOTAL	252	100,0

Quadro 9 - Distribuição dos casos segundo a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais (N)

CATEGORIA (N)	FREQUÊNCIA	%
0	187	49,5
1	103	27,2
2a	26	6,9
2b	25	6,6
2c	21	5,6
3	14	3,7
X	2	0,5
TOTAL	378	100,0

A ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais, nos casos que desenvolveram stp foi estadiada da seguinte maneira: 80 pacientes encontravam-se na categoria N0 (63,5%), 33 na N1 (26,2%), 5 na N2a (4%), 5 na N2b (4%), 2 na N2c (1,6%) e 1 na N3 (0,8%). (Quadro 10)

Quadro 10 - Distribuição dos casos segundo a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais (N), nos pacientes que desenvolveram segundo tumor primário

CATEGORIA (N)	FREQUÊNCIA	%
0	80	63,5
1	33	26,2
2a	5	4
2b	5	4
2c	2	1,6
3	1	0,8
TOTAL	126	100,0

Nos casos que não desenvolveram stp, a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais foi a seguinte: 107 pacientes encontravam-se na categoria N0 (42,5%), 70 na categoria N1 (27,8%), 21 na N2a (8,3%), 20 na N2b (7,9%), 19 na N2c (7,5%), 13 na N3 (5,2%) e 2 na Nx. (Quadro 11)

Conforme o sistema de estadiamento proposto pela União Internacional Contra o Câncer (UICC, 1998),⁸⁷ a ausência ou presença de metástase à distância foi a seguinte: 375 pacientes encontravam-se na categoria M0 (99,2%) e 3 na categoria M1 (0,8%).

Quadro 11 - Distribuição dos casos segundo a ausência ou presença de metástase em linfonodos regionais (N), nos pacientes que não desenvolveram segundo tumor primário

CATEGORIA (N)	FREQUÊNCIA	%
0	107	42,5
1	70	27,8
2a	21	8,3
2b	20	7,9
2c	19	7,5
3	13	5,2
X	2	0,8
TOTAL	252	100,0

Os 126 pacientes que desenvolveram stp foram classificados como M0. E dos 252 pacientes que não desenvolveram stp, 249 (98,8%) encontravam-se na categoria M0 e 3 (1,2%) na categoria M1.

4.1.4 Dados Anatomopatológicos

Dos 126 casos que desenvolveram stp, 85 (67,5%) foram classificados como carcinomas espinocelulares e 41 (32,5%) como sendo outras neoplasias malignas.

Dos 29 casos de ttp, 19 (65,5%) foram classificados como carcinomas espinocelulares e 10 (34,5%) como sendo outras neoplasias malignas.

Dos 5 casos de qtp, 2 (40%) foram classificados como carcinomas espinocelulares e 3 (60%) como sendo outras neoplasias malignas. Os 2 casos de quinto tumor primário foram classificados como sendo outra neoplasia maligna.

4.1.5 Classificação das Ocorrências

Dos 126 pacientes que desenvolveram o stp, 94 (74,6%) foram classificados como metacrônicos, 19 (15,1%) como simultâneos e 13 (10,3%) como sincrônicos. (Quadro 12)

Quadro 12 - Classificação dos segundo tumor primário segundo a data do diagnóstico

CLASSIFICAÇÃO	FREQÜÊNCIA	%
Simultâneo	19	15,1
Sincrônico	13	10,3
Metacrônico	94	74,6
TOTAL	126	100,0

4.1.6 Dados do Tratamento

Os pacientes foram distribuídos conforme as modalidades terapêuticas.

Do total de 378 pacientes, 113 (29,9%) foram tratados através da cirurgia exclusiva, 112 (29,6%) através da actinoterapia exclusiva ou pela associação actinoterapia e quimioterapia antineoplásica e 153 (40,5%) pela associação cirurgia e actinoterapia associados ou não à quimioterapia antineoplásica.

Dentre os 126 pacientes que desenvolveram stp, 48 (38,1%) foram tratados através da cirurgia exclusiva, 25 (19,8%) pela actinoterapia exclusiva ou pela associação actinoterapia e quimioterapia antineoplásica e 53 (42,1%) pela associação cirurgia e actinoterapia associados ou não à quimioterapia antineoplásica.

Dos 252 pacientes que não desenvolveram stp, 64 (25,8%) foram tratados através da cirurgia exclusiva, 87 (34,5%) pela actinoterapia exclusiva ou associação actinoterapia e quimioterapia antineoplásica, 100 (39,7%) pela associação cirurgia e actinoterapia associados ou não à quimioterapia antineoplásica.

4.1.8 Situação do Paciente na Última Informação

Os 378 pacientes foram distribuídos de acordo com a sua evolução clínica. Desse modo, foram divididos em cinco grupos: 67 pacientes (17,7%) estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade, 3 (8%) encontravam-se vivos com doença em atividade, 232 (61,4%) foram a óbito em decorrência de neoplasia maligna, 46 (12,2%) foram a óbito sem outra especificação e 30 (7,9%) foram considerados perdidos de preservação pela impossibilidade da localização do paciente pelo Serviço de Arquivo Médico e Estatística (S.A.M.E.) do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer A.C. Camargo.

No grupo de 126 pacientes que desenvolveram stp: 29 pacientes (23%) estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade, 2 (1,6%) encontravam-se vivos com doença em atividade, 73 (57,9%) foram a óbito em decorrência de neoplasia maligna, 13 (10,3%) foram a óbito sem outra especificação e 9 (7,1%) foram considerados perdidos de preservação.

No grupo de 252 pacientes que não desenvolveram stp: 38 pacientes (15,1%) estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade, 1 (0,4%) encontrava-se vivo com doença em atividade, 159 (63,1%) foram a óbito em decorrência de neoplasia maligna, 33 (13,1%) foram a óbito sem

outra especificação e 21 (8,3%) foram considerados perdidos de preservação.

Em caso de óbito por câncer, os pacientes foram divididos em 3 grupos: 169 (44,7%) pacientes foram a óbito em decorrência do ptp e/ou suas conseqüências, 54 (14,3%) foram a óbito em decorrência do stp e/ou suas conseqüências e 9 (2,4%) devido a neoplasias malignas não relacionadas diretamente com este estudo. Dos 126 pacientes que desenvolveram stp, 10 (7,9%) foram a óbito em decorrência do ptp.

4.2 Método

Os dados utilizados para análise nesta pesquisa foram obtidos, retrospectivamente, dos prontuários arquivados no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (S.A.M.E.) do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer A.C.Camargo, da Fundação Antônio Prudente. Estes dados foram transferidos para um questionário padronizado (Anexo II).

Os prontuários foram analisados e em alguns casos, houve necessidade de reestadiamento da neoplasia, colocando-os de acordo com as atuais normas de classificação das neoplasias malignas,

preconizadas pela União Internacional de Controle do Câncer (U.I.C.C, 1998).⁸⁷

4.2.1 Divisão em Grupos

Os pacientes deste estudo foram divididos em dois grupos. Um Grupo foi denominado de STP, e agrupa os pacientes que desenvolveram um stp. Este grupo está composto por 126 casos.

O outro Grupo denominado Controle, corresponde aos pacientes que não desenvolveram stp, e está composto por 252 prontuários. Este grupo foi obtido selecionando um paciente imediatamente anterior e outro imediatamente posterior aos do grupo stp e que preenchiam os quesitos desta pesquisa.

4.2.2 Métodos Propedêuticos e Dinâmica de Atendimento

Quando da matrícula do paciente no Hospital, é aberto um prontuário único onde são anotados todos os dados referentes a sua doença, tratamento, intercorrências e evolução.

Numa primeira consulta é realizado exame clínico e solicitação de exames complementares objetivando o diagnóstico e o estadiamento.

Durante a história clínica, o paciente é interrogado sobre antecedentes de tabagismo, etilismo, doenças pregressas e comportamento dos diversos órgãos e sistemas do corpo.

É considerado tabagista os indivíduos que fumaram regularmente durante alguma época da vida, mesmo aqueles que abandonaram o vício de fumar. A classificação é feita de acordo com a quantidade de tabaco consumida diariamente, usando-se, para tal, o sinal de cruz (+). (Anexo III)

Do mesmo modo, o consumo de bebida alcoólica em qualquer época da vida também foi classificado em cruz (+). (Anexo II)

Embora os dados estejam detalhados por cruzeiros, um grupo foi dividido em tabagista e não tabagista e o outro etilista e não etilista, para melhor análise estatística.

O exame físico loco-regional de rotina, era descrito detalhadamente nos prontuários, quanto à localização e extensão das

lesões. Estes aspectos foram registrados graficamente nos prontuários, através de carimbos específicos com desenhos da área anatômica, desenhando-se em azul as áreas de infiltração e em vermelho as áreas ulceradas.

4.2.3 Estádio Clínico

Neste estudo foi utilizado o estadiamento clínico proposto pela União Internacional de Controle do Câncer (U.I.C.C.,1998,⁸⁷ Anexo IV). Esta classificação define a extensão da doença, analisando três parâmetros:

T - Define a extensão da neoplasia primária;

N - Define o grau de comprometimento de linfonodos regionais;

M - Define metástase à distância.

Embora os dados referentes ao comprometimento da cadeia cervical estejam detalhados conforme normas da UICC, os dois grupos foram divididos agrupando-se as categorias N2a, N2b e N2c e denominando-os como N2. A categoria clínico Nx foi agrupado com aqueles

estadiados em N3. Estas alterações foram feitas para melhor análise estatística.

4.2.4 Estudo Anatomopatológico

Todos os pacientes deste estudo foram submetidos à biópsia prévia. Quando o paciente foi submetido à cirurgia, a peça operatória sofreu cortes histológicos de sua margem e da neoplasia, sendo rotineiramente corados pela hematoxilina-eosina.

Neste estudo retrospectivo, não foi possível avaliar o comprometimento neoplásico perineural, embolização vascular neoplásica e infiltração transcapsular, tendo em vista que esta avaliação só tornou-se rotina após o ano de 1989.

Os graus de diferenciação celular histológica não foram analisados neste estudo.

4.2.5 Actinoterapia

O tratamento actinoterápico consiste da radiação do leito neoplásico e/ou da cadeia linfática regional. As técnicas empregadas para tratamento das neoplasias malignas de boca correspondem a teleterapia ou

braquiterapia, associadas entre si ou com cirurgia, ou ainda com quimioterapia antineoplásica.

Devido ao período de abrangência deste trabalho, não houve uniformidade em indicação e dose, tanto os casos que receberam radiação para tratamento exclusivo, quanto os casos associados à cirurgia.

4.2.6 Recidiva

Foi considerada recidiva local as lesões que foram removidas e que após um período de seis meses sem sinais clínicos de lesão em atividade, reapareceram. Para tal, estas lesões deveriam estar localizadas imediatamente adjacentes à área de ressecção ou no local da lesão primária nos casos que receberam actinoterapia exclusiva.

As lesões que imediatamente após o tratamento persistiram ou nos casos cirúrgicos exclusivos, onde as margens da peça operatória estavam histologicamente comprometidas foram consideradas como lesão residual.

As recidivas regionais foram consideradas como sendo aquelas metástases regionais que ocorreram em grupos de linfonodos não ressecados anteriormente, após o esvaziamento cervical.

Os pacientes que apresentaram metástases à distância somente foram classificados quando histologicamente comprovadas.

4.2.7 Segundo Tumor Primário - STP

Para definição de neoplasias primárias múltiplas foi utilizado o critério proposto por Warren & Gates (1932):⁹⁰

- Cada neoplasia deve apresentar característica de malignidade definida;
- Cada neoplasia deve ser distinta;
- Excluir a possibilidade de metástase.

As neoplasias múltiplas são denominadas como:

- Simultânea: aquela diagnosticada na mesma consulta;
- Sincrônica: aquela diagnosticada com intervalo inferior a seis meses após a primeira consulta;
- Metacrônica: aquela diagnosticada com intervalo superior a seis meses após a primeira consulta.

4.2.8 Critérios de Avaliação da Situação do Paciente na Última Informação

Os resultados foram considerados dentro de cinco possibilidades:

1. Paciente livre de doença: composto pelos pacientes que estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade na última consulta. Nos prontuários esta situação está anotada como: 000 assintomático;

2. Paciente com doença em atividade: composto pelos pacientes que estavam vivos na última consulta, porém apresentavam neoplasia em atividade;

3. Óbito pelo câncer: composto pelos pacientes que foram a óbito devido ao câncer ou decorrente de suas complicações;

4. Óbito sem outras especificações: composto pelos pacientes que foram a óbito devido a causas não relacionadas ao câncer;

5. Perda da preservação: composto pelos pacientes que não mais retornaram ao ambulatório e o Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C.

Camargo não conseguiu localizá-los para solicitar o comparecimento ou obter informações sobre o estado de saúde deles.

Os casos que foram a óbito devido ao câncer ou decorrente de suas complicações foram divididos em 3 grupos:

1. Óbito pelo ptp: composto pelos pacientes que foram a óbito devido ao ptp ou decorrente de suas complicações e suas conseqüências;

2. Óbito pelo stp: composto pelos pacientes que foram a óbito devido ao stp ou decorrente de suas complicações e suas conseqüências;

3. Óbito por outros cânceres: composto pelos pacientes que foram a óbito devido a outros cânceres ou decorrente de suas complicações e suas conseqüências.

O acompanhamento dos pacientes após a conclusão do tratamento foi realizado em consultas ambulatoriais, geralmente mensais no primeiro semestre e bimestral no segundo semestre. Do segundo ao terceiro ano as consultas passaram a ser trimestral, e após o quarto ano tornaram-se anuais.

Todos os pacientes são orientados a procurarem o ambulatório, caso apresentem qualquer manifestação que sugira a recorrência da neoplasia.

4.2.9 Análise Estatística

Foi confeccionada uma planilha (Anexo II) para transferência dos resultados dos prontuários para um banco de dados no computador. O programa *FOXBASE* foi utilizado para o gerenciamento do banco de dados, em um microcomputador modelo *Pentium IV*.

As variáveis demográficas, clínicas e terapêuticas foram analisadas com respeito à sobrevida global dos pacientes, empregando-se o método de Kaplan & Meyer (1958) utilizando-se o programa *KMSURV* (Campos-Filho & Franco, 1988).

As comparações entre distribuição de sobrevida para categorias de uma mesma variável foram obtidas através do teste de Mantel-Cox (Mantel, 1966;⁵⁵ Cox, 1972).²³ Considerou-se estatisticamente significativo os resultados obtidos onde o valor para “P” foi menor que 0,05 ($P < 0,05$).

5 RESULTADO

5.1 Pacientes

O número e a porcentagem de pacientes estudados de acordo com o ano de admissão foi o seguinte:

- 1984 - 48 casos (12,7%);
- 1985 - 32 casos (8,5%);
- 1986 - 40 casos (10,6%);
- 1987 - 32 casos (8,5%);
- 1988 - 36 casos (9,5%);
- 1989 - 25 casos (6,6%);
- 1990 - 42 casos (11,1%);
- 1991 - 27 casos (7,1%);
- 1992 - 33 casos (8,7%);

- 1993 - 33 casos (8,7%);
- 1994 - 30 casos (7,9%).

Os 378 casos estudados ao final do período encontravam-se na seguinte condição: 67 pacientes (17,7%) estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade, 3 (8%) encontravam-se vivos com doença em atividade, 232 (61,4%) foram a óbito em decorrência de neoplasia maligna, 46 (12,2%) foram a óbito sem outra especificação e 30 (7,9%) foram considerados perdidos de preservação.

Os 126 pacientes que desenvolveram stp ao final do período estudado se encontravam na seguinte condição: 29 pacientes (23%) estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade, 2 (1,6%) encontravam-se vivos com doença em atividade, 73 (57,9%) foram a óbito em decorrência de neoplasia maligna, 13 (10,3%) foram a óbito sem outra especificação e 9 (7,1%) foram considerados perdidos de preservação.

No grupo de pacientes que não desenvolveram stp: 38 pacientes (15,1%) estavam sem sinais clínicos de neoplasia em atividade, 1 (0,4%) encontravam-se vivos com doença em atividade, 159 (63,1%) foram a óbito em decorrência de neoplasia maligna, 33 (13,1%) foram a óbito sem

outra especificação e 21 (8,3%) foram considerados perdidos de preservação.

5.2 Análise de sobrevida

Os resultados das análises de sobrevida global segundo as variáveis estudadas estão resumidos nas tabelas de 1 a 25 e nas figuras de 1 a 17.

5.2.1 Grupos

Os pacientes do Grupo STP apresentaram 64,6% de sobrevida global aos 5 anos e 38,7% aos 10 anos, enquanto, os casos do Grupo Controle apresentaram sobrevida de 33,2% e 23,6% aos 5 e 10 anos, respectivamente. Esta variável apresentou diferença estatisticamente significativa ($P=0,00004$). (Tabela 1 e Figura 1)

Tabela 1 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual de acordo com os Grupos STP e Controle

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
STP	126	33,3	64,6	38,7	0,00004
Controle	252	66,7	33,2	23,6	

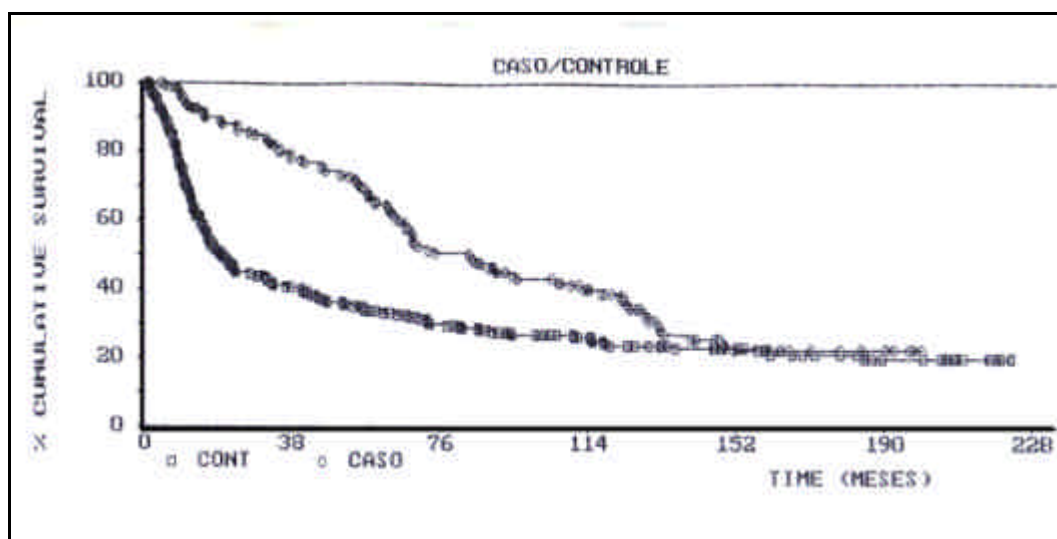


FIGURA 1 – Curva de sobrevida para os grupos STP e Controle

5.2.2 Variáveis Demográficas

5.2.2.1 Faixa Etária

Esta variável foi dividida empiricamente em três grupos:

- Grupo I – composto pelos pacientes com idade inferior a 40 anos;
- Grupo II – pacientes com idade entre 41 e 60 anos;
- Grupo III – pacientes com idade superior a 61 anos.

Nos pacientes que desenvolveram stp, os que tinham idade classificados no Grupo I apresentaram 66,7% de sobrevida aos 5 anos e 16,7% de sobrevida aos 10 anos. Os pacientes do Grupo II apresentaram 64,9% e 38,5% de sobrevida aos 5 e 10 anos, respectivamente. Os do Grupo III apresentaram 63,9% e 41,9% de sobrevida aos 5 e 10 anos, respectivamente. Esta variável não apresentou significado estatístico ($P=0,79917$). (Tabela 2 e Figura 2)

No Grupo Controle, os do Grupo I apresentaram 45% de sobrevida aos 5 anos e 25% de sobrevida aos 10 anos. Os pacientes do Grupo II apresentaram 34% e 24,5% de sobrevida aos 5 e 10 anos,

respectivamente. Os do Grupo III apresentaram 29,2% e 21,4% de sobrevida aos 5 e 10 anos, respectivamente. Esta variável não apresentou significado estatístico ($P=0,67970$). (Tabela 3 e Figura 3)

O cruzamento das idades do Grupo STP com as do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,61224$). (Tabela 4)

Tabela 2 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: faixa etária – Grupo STP

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
I	7	5,6	66,7	16,7	0,79917
II	70	55,6	64,9	38,5	
III	49	38,8	63,9	41,9	

Tabela 3 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: faixa etária – Grupo Controle

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
I	20	7,9	45	25	0,67970
II	143	56,7	34	24,5	
III	89	35,3	29,2	21,4	

Tabela 4 - Resultado do cruzamento da variável idade do Grupo STP com o Grupo Controle

GRUPO	I	II	III	P
STP	7	70	49	0,61224
Controle	20	143	89	

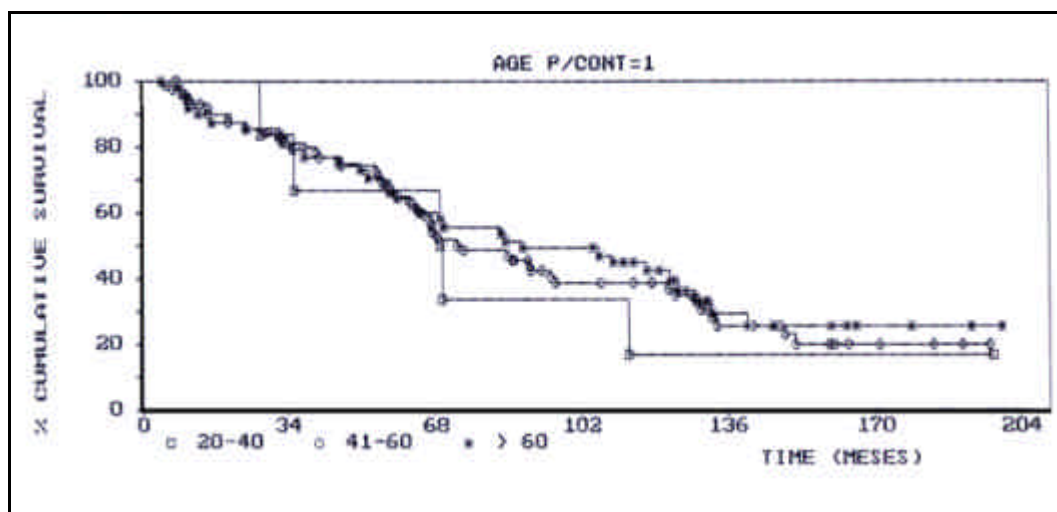


FIGURA 2 – Curva de sobrevida para a variável faixa etária – Grupo SPT

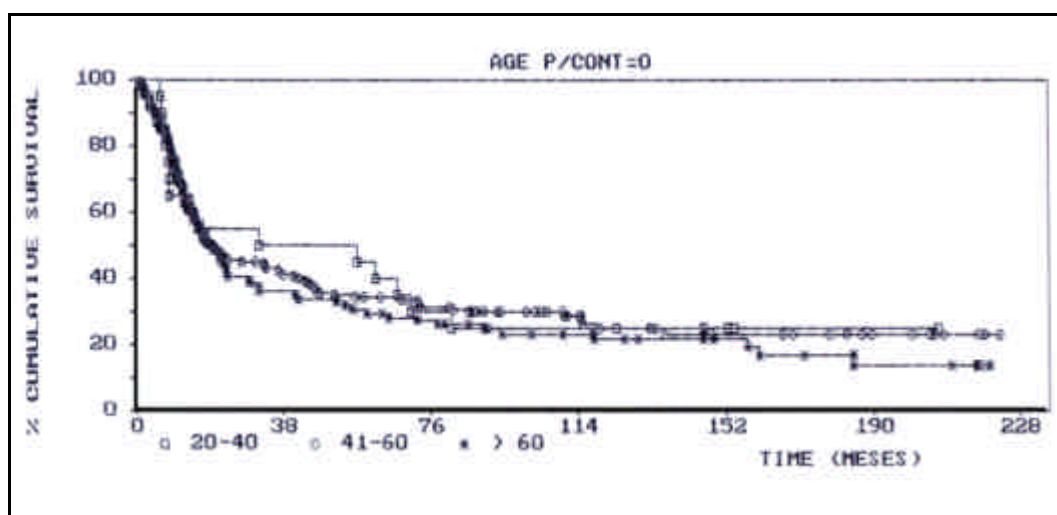


FIGURA 3 – Curva de sobrevida para a variável faixa etária – Grupo Controle

5.2.2.2 Sexo

No Grupo SPT e no Controle, os pacientes do sexo feminino tiveram sobrevida global maior, estatisticamente significativa ($P=0,01649$ e $P=0,02317$, respectivamente), em relação aos do sexo masculino. (Tabelas 5 e 6, Figuras 4 e 5)

O cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,61224$). (Tabela 7)

Tabela 5 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: sexo – Grupo STP

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
Masculino	105	83,3	62,2	34,7	0,01649
Feminino	21	16,7	76,1	57,1	

Tabela 6 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: sexo – Grupo Controle

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
Masculino	201	79,8	31,2	20,6	0,02317
Feminino	51	20,2	41,1	36,4	

Tabela 7 - Resultado do cruzamento da variável sexo do Grupo STP com o Grupo Controle

GRUPO	MASCULINO	FEMININO	P
STP	105	21	0,40452
Controle	201	51	

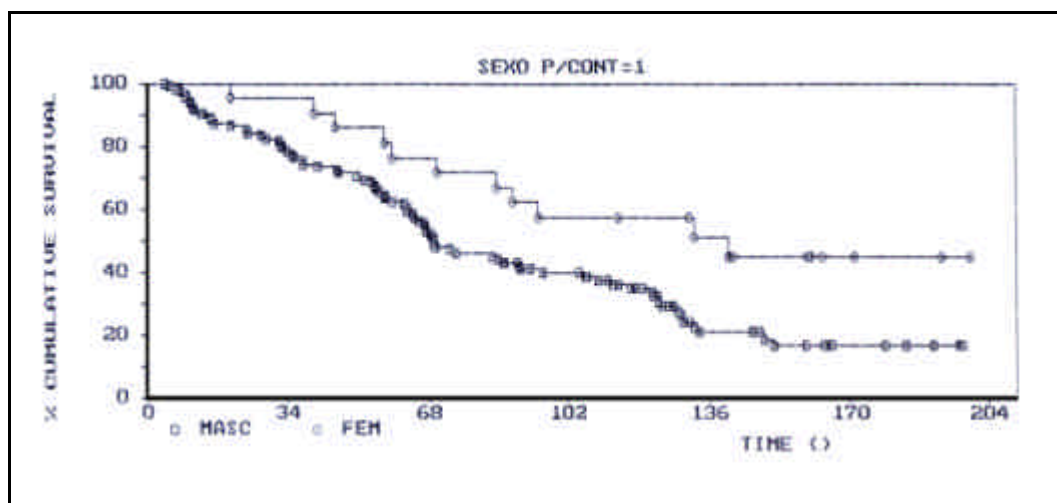


FIGURA 4 – Curva de sobrevida para a variável sexo – Grupo STP

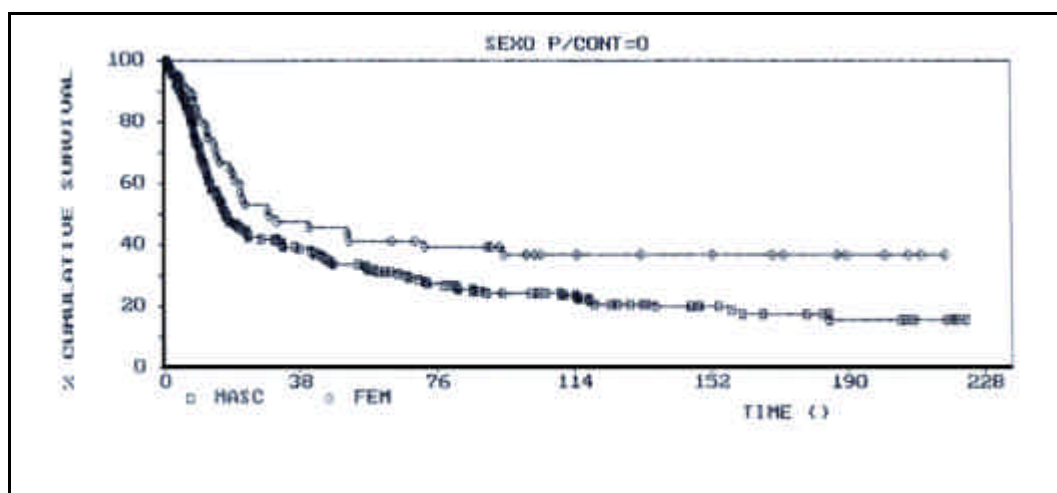


FIGURA 5 – Curva de sobrevida para a variável sexo – Grupo Controle

5.2.2.3 Raça

Esta variável não apresentou alteração estatisticamente significativa entre os grupos estudados. (Tabelas 8 e 9, Figuras 6 e 7)

O cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,13011$). (Tabela 10)

Tabela 8 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável demográfica: raça – Grupo SPT

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
Branca	105	79,8	65,1	38,5	0,97448
Não branca	21	20,2	62,2	39,5	

Tabela 9 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global segundo a variável demográfica: raça – Grupo Controle

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Branca	193	76,6	33,5	22,3	0,99647
Não branca	59	23,4	32,2	27,9	

Tabela 10 - Resultado do cruzamento da variável raça do Grupo STP com a do Grupo Controle

GRUPO	BRANCA	NÃO BRANCA	P
STP	105	21	0,13011
Controle	193	59	

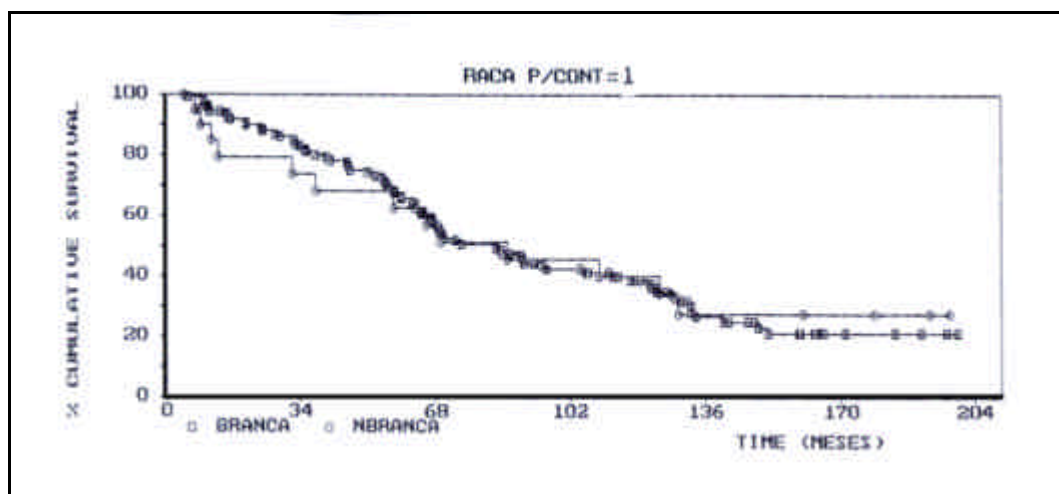


FIGURA 6 – Curva de sobrevida para a variável raça – Grupo STP

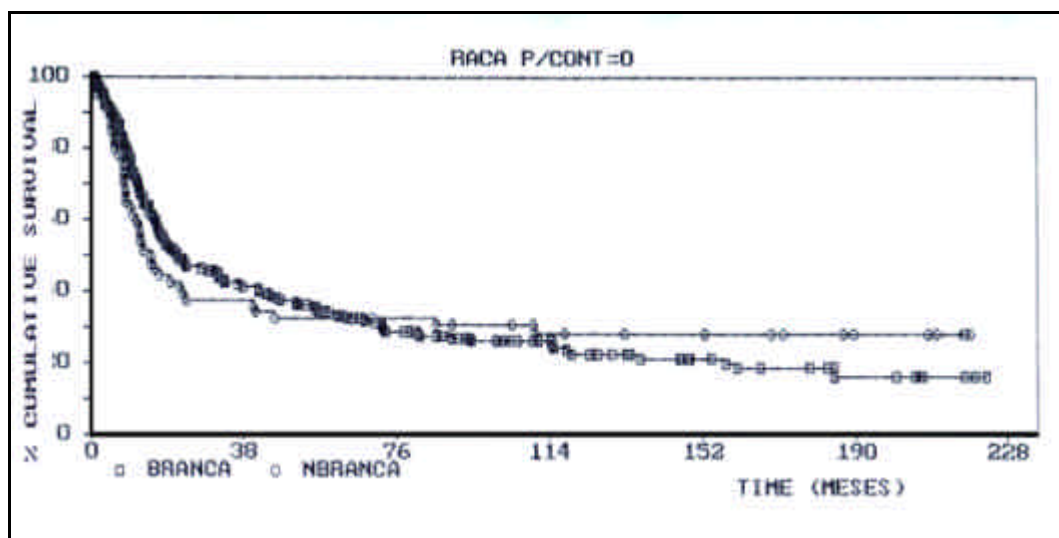


FIGURA 7 – Curva de sobrevida para variável a raça – Grupo Controle

5.2.3 Variáveis Clínicas

5.2.3.1 Tabagismo

Os 33 (8,7%) casos que não havia anotações sobre esta informação no prontuário foram classificados como ignorados. Estes casos não participaram em conjunto com os outros dados para efeito de análise estatística.

No Grupo STP, não houve variações estatisticamente significativas na sobrevida global ($P=0,27121$) entre os pacientes fumantes e não fumantes (Tabela 11 e Figura 8). Enquanto no Grupo Controle, esta variável foi significativa ($P=0,02293$). (Tabela 12 e Figura 9)

O cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,17682$). (Tabela 13)

Tabela 11 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual
segundo a variável clínica: tabagismo – Grupo STP

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Abstêmio	8	6,3	85,7	53,5	0,27121
Tabagista	103	81,7	61,7	36,7	

Tabela 12 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual
segundo a variável clínica: tabagismo – Grupo Controle

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Abstêmio	28	11,1	46,4	46,4	0,02293
Tabagista	206	81,7	31,4	21,8	

Tabela 13 - Resultado do cruzamento da variável tabagismo do Grupo
STP com a do Grupo Controle

GRUPO	ABSTÊMIO	TABAGISTA	P
STP	8	103	0,17682
Controle	28	206	

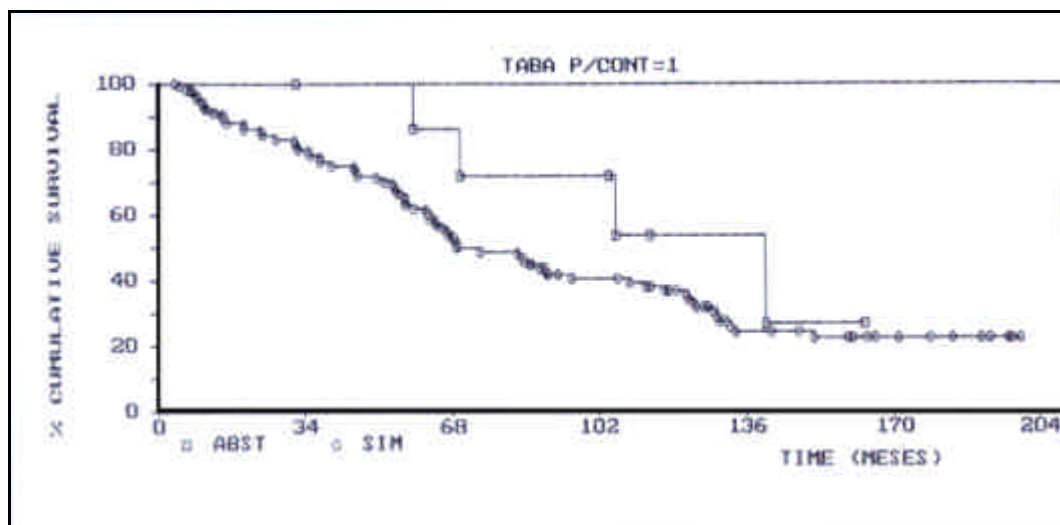


FIGURA 8 – Curva de sobrevida para variável tabagismo – Grupo STP

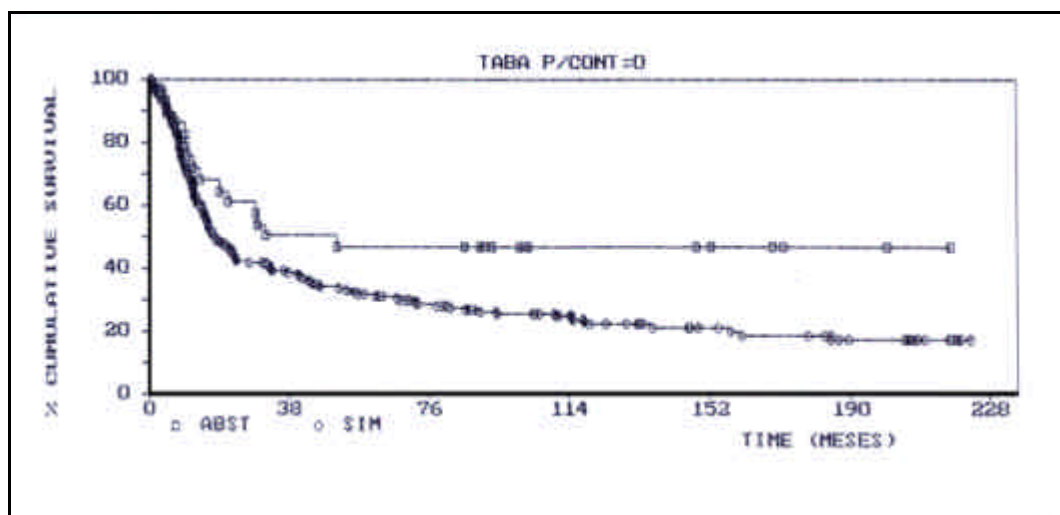


FIGURA 9 – Curva de sobrevida para variável tabagismo – Grupo Controle

5.2.3.2 Etilismo

Os 34 casos (9%) que não continham anotações sobre esta informação no prontuário foram classificados como ignorados. Estes casos não participaram em conjunto com os outros dados para efeito de análise estatística.

No Grupo SPT e no Controle, esta variável não foi estatisticamente significativa na sobrevida global ($P=0,45667$ e $P=0,06303$, respectivamente). (Tabelas 14 e 15, Figuras 10 e 11)

O cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,43464$). (Tabela 16)

Tabela 14 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: etilismo – Grupo STP

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Abstêmio	27	21,4	72,22	42,15	0,45667
Etilista	84	66,7	60,5	36,5	

Tabela 15 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual
segundo a variável clínica: etilismo – Grupo Controle

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Abstêmio	66	26,2	39,1	32,5	0,06303
Etilista	167	66,3	30,5	21,2	

Tabela 16 - Resultado do cruzamento da variável etilismo do Grupo
STP com a do Grupo Controle

GRUPO	ABSTÊMIO	ETILISTA	P
STP	27	84	0,43464
Controle	66	167	

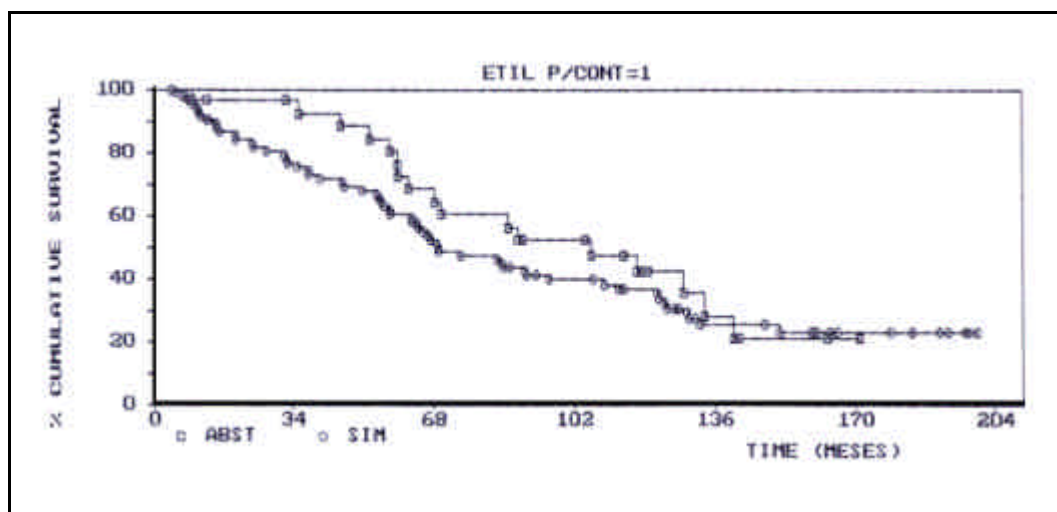


FIGURA 10 – Curva de sobrevida para variável etilismo – Grupo STP

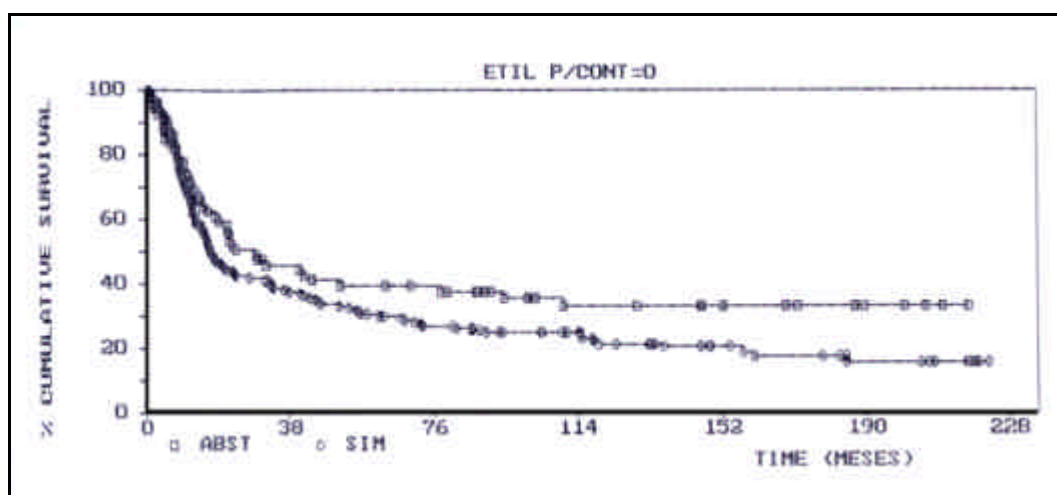


FIGURA 11 – Curva de sobrevida para variável etilismo – Grupo Controle

5.2.3.3 Estadiamento da Primeira Neoplasia Primária (T)

Este estudo apresentou uma sobrevida global percentual, estatisticamente significativa nos Grupos STP e Controle ($P=0,04269$ e $P=0,00002$, respectivamente), tanto pior o prognóstico quanto maior o estadiamento (T) da neoplasia primária. (Tabela 17 e 18, Figuras 12 e 13)

O cruzamento da variável extensão da neoplasia primária do Grupo STP com a do Grupo Controle foi estatisticamente significativa ($P=0,00001$). (Tabela 19)

Tabela 17 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo STP

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
T1	15	11,9	86,6	72,2	0,04269
T2	49	38,9	64,5	32,1	
T3	22	17,5	66,6	52,3	
T4	40	31,7	54,7	26,5	

Tabela 18 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo Controle

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
T1	17	6,7	63,3	47,5	0,00002
T2	48	19,0	50,0	29,3	
T3	45	17,9	37,7	30,0	
T4	142	56,4	22,5	17,2	

Tabela 19 - Resultado do cruzamento da variável estadiamento da neoplasia primária (T) do Grupo STP com a do Grupo Controle

GRUPO	T1	T2	T3	T4	P
STP	15 (11,9%)	49 (38,9%)	22 (17,4%)	40 (31,8%)	0,00001
Controle	17 (6,7%)	48(19,0%)	45(17,8%)	142(56,5%)	

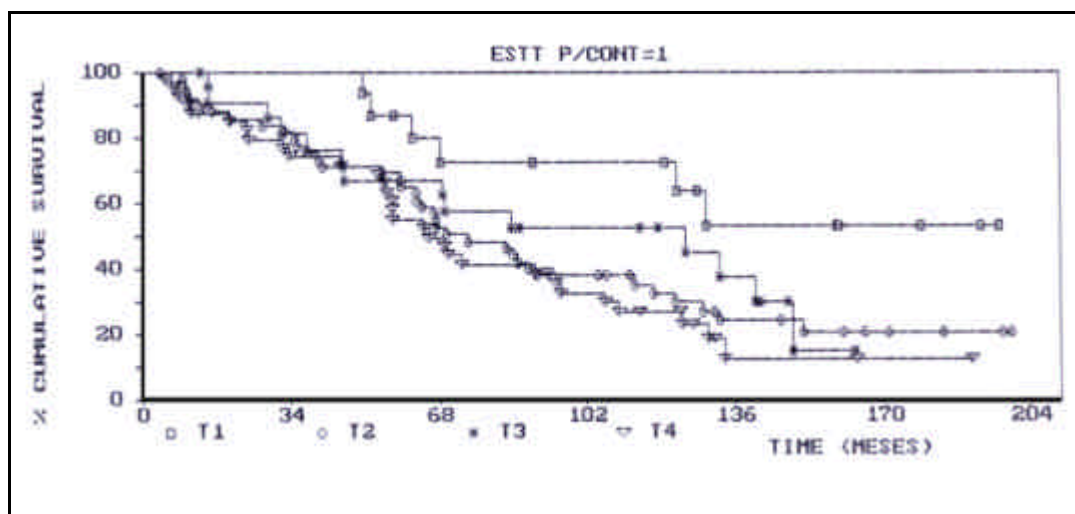


FIGURA 12 – Curva de sobrevida para variável estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo STP

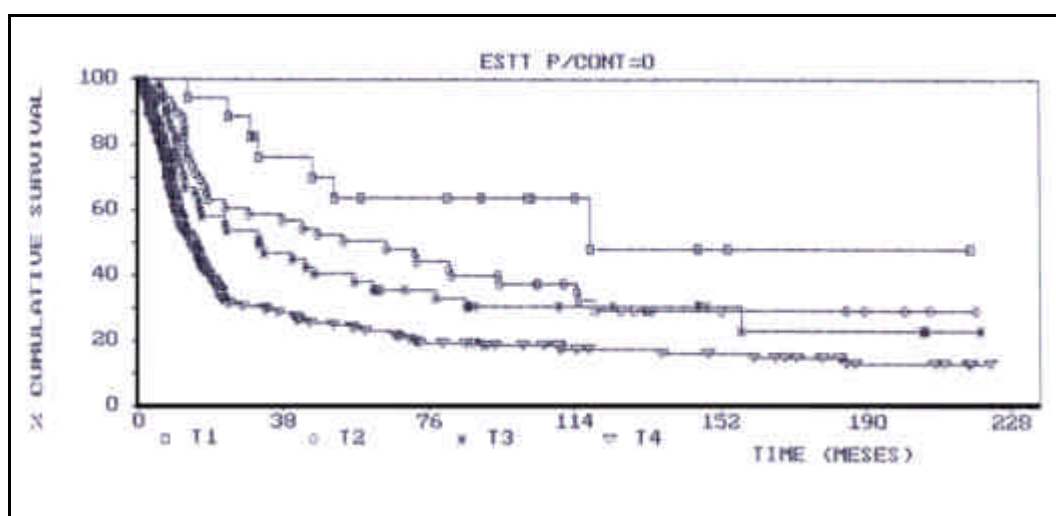


FIGURA 13 – Curva de sobrevida para variável estadiamento da neoplasia primária (T) – Grupo Controle

5.2.3.4 Estadiamento da Metástase Regional (N) do ptp

O grau de comprometimento regional não influenciou na sobrevida global dos pacientes do Grupo STP ($P=0,28449$), já no Grupo Controle esta variável influenciou na sobrevida global ($P=0,00073$). (Tabelas 20 e 21, Figuras 14 e 15)

O cruzamento desta variável entre o Grupo STP e o Grupo Controle foi estatisticamente significativa ($P=0,00019$). (Tabela 22)

Tabela 20 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: metástase regional (N) – Grupo STP

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
N0	80	63,5	67,3	42,1	0,28449
N1	33	26,2	65,7	34,4	
N2a, b, c	12	9,5	41,6	25,0	
N3,x	1	0,8	0	0	

Tabela 21 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável clínica: metástase regional (N) – Grupo Controle

GRUPO	CASOS	%	Sobrevida Global		P
			5 ANOS	10 ANOS	
N0	110	43,6	45,2	30,8	0,00073
N1	70	27,8	25,7	19,2	
N2a, b, c	58	23	24,1	16,5	
N3, x	14	5,6	14,2	0	

Tabela 22 - Resultado do cruzamento da variável metástase regional (N) do Grupo STP com a do Grupo Controle

GRUPO	N0	N1	N2a, b, c	N3	P
STP	80	33	12	1	0,00019
Controle	110	70	58	14	

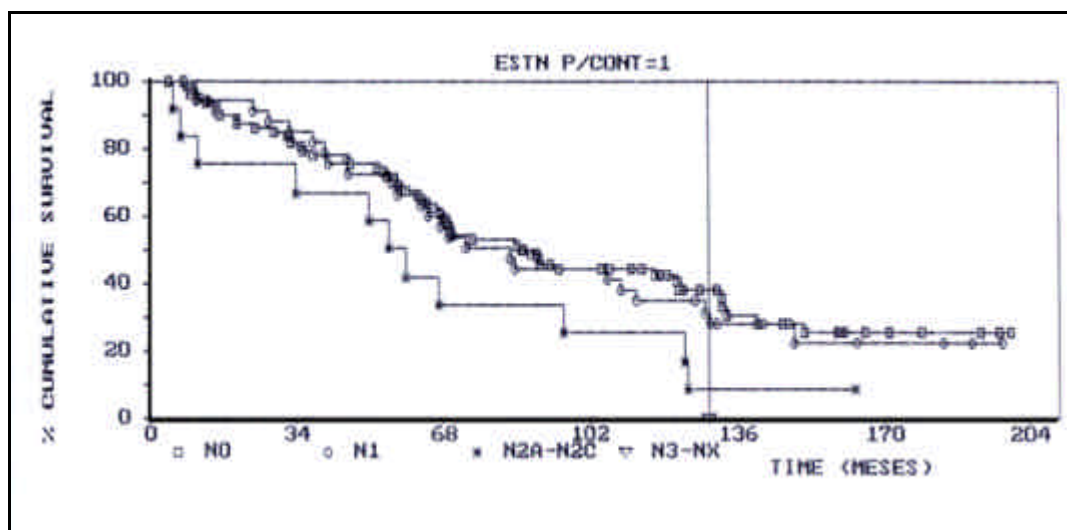


FIGURA 14 – Curva de sobrevida para variável metástase regional (N) – Grupo STP

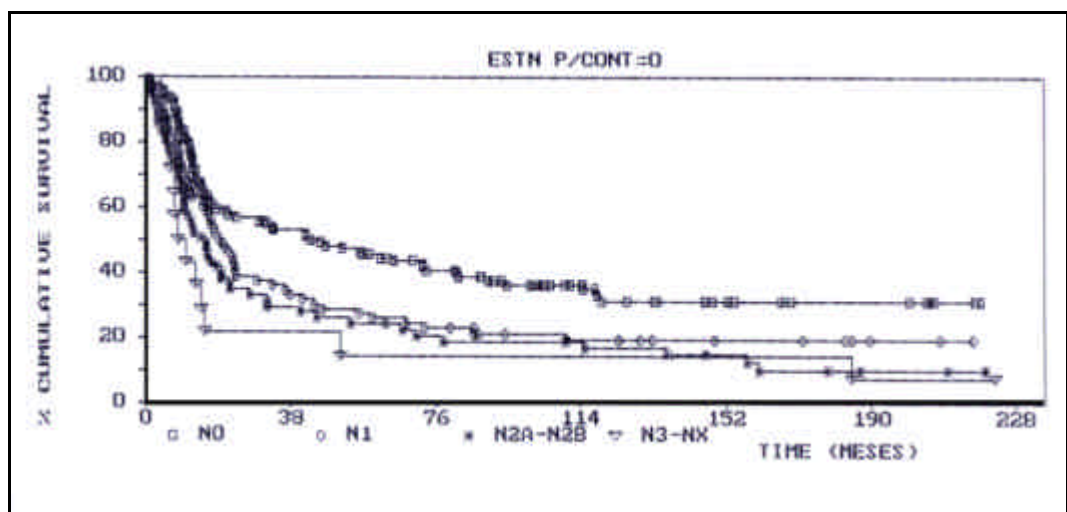


FIGURA 15 – Curva de sobrevida para variável metástase regional (N) – Grupo Controle

5.2.3 Variáveis de Tratamento

O tipo de tratamento realizado para o ptp apresentou uma sobrevida global percentual, estatisticamente significativa nos Grupos STP e controle ($P=0,00471$ e $P=0,00000$, respectivamente). A actinoterapia exclusiva ou associada à quimioterapia antineoplásica teve pior prognóstico. (Tabelas 23 e 24, Figuras 16 e 17)

O cruzamento desta variável entre o Grupo STP e o Grupo Controle foi significativo ($P=0,00530$). (Tabela 25)

Tabela 23 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual segundo a variável de tratamento – Grupo STP

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Cir	48	38,1	71,8	50,2	0,00471
Act/Act + Qt	25	19,8	36,9	23,1	
Cir + Act + - Qt	53	42,1	69,8	35,4	

Tabela 24 - Resultado da análise atuarial da sobrevida global percentual
segundo a variável de tratamento – Grupo Controle

			Sobrevida Global		P
GRUPO	CASOS	%	5 ANOS	10 ANOS	
Cir	65	25,8	48,9	29,7	0,00000
Act/Act + Qt	87	34,5	16,0	11,4	
Cir + Act + - Qt	100	39,7	38,0	28,7	

Tabela 25 - Resultado do cruzamento da variável de tratamento do Grupo
STP com a do Grupo Controle

GRUPO	Cir	Act/Act + Qt	Cir + Act + - Qt	P
STP	48	25	53	0,00530
Controle	65	87	100	

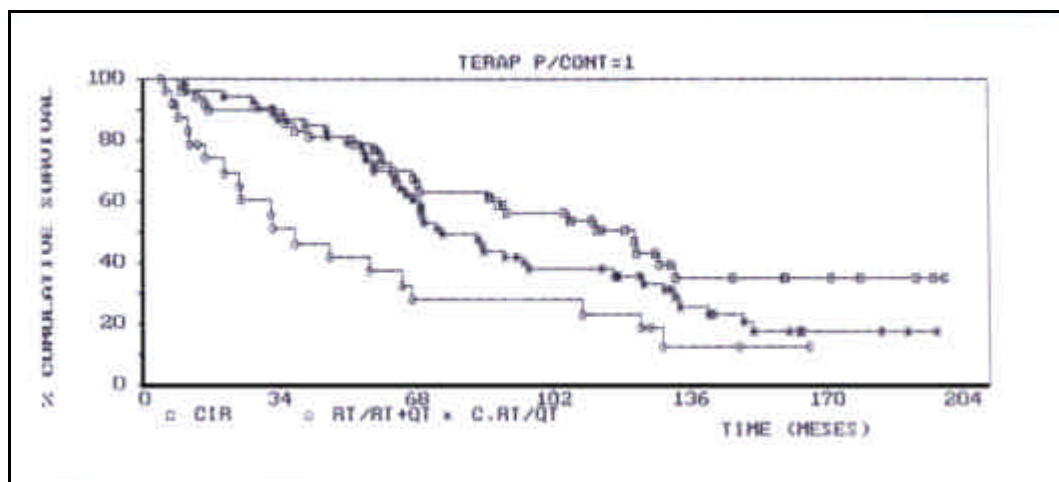


FIGURA 16 – Curva de sobrevida para variável de tratamento – Grupo STP

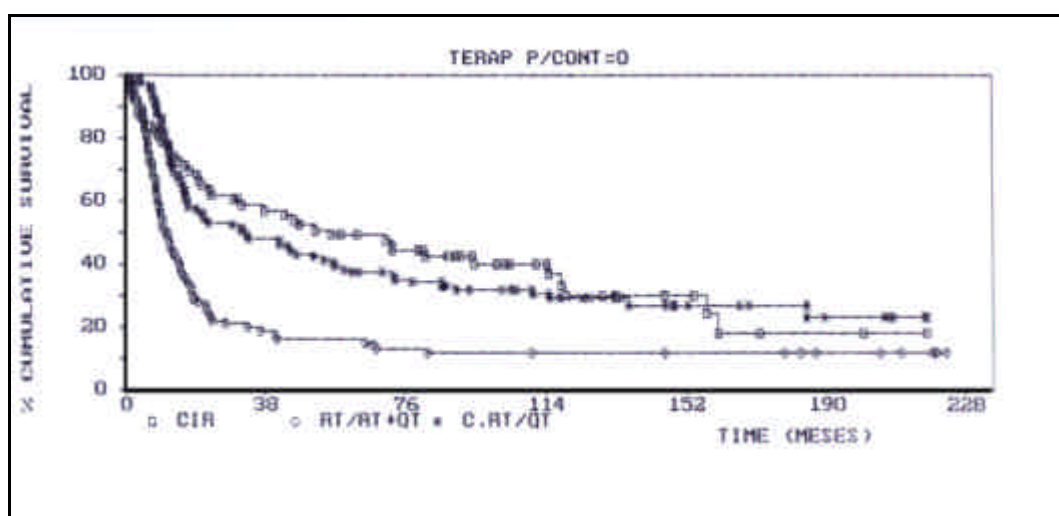


FIGURA 17 – Curva de sobrevida para variável de tratamento – Grupo Controle

6 DISCUSSÃO

O desenvolvimento de stp é um evento importante e freqüente em pacientes com neoplasia primária de boca (Slaughter *et al.*, 1953;⁷⁸ Moertel *et al.*, 1961;⁶¹ Castigliano, 1968;¹⁷ Silverman & Griffith, 1972;⁷⁶ Tepperman & Fitzpatrick, 1981;⁸⁶ Maissel & Vermeersch, 1981;⁵⁴ McGuirt *et al.*, 1982;⁵⁹ Batsakis, 1984;⁶ Atkins *et al.*, 1984;³ Winn & Blot, 1985;⁹³ Hong *et al.*, 1990;⁴¹ Kowalsky, 1993;⁴⁶ Cianfriglia *et al.*, 1999;²⁰ Aydiner *et al.*, 2000;⁴ Wind *et al.*, 2000).⁹²

Desde o primeiro relato de stp, por Theodor Billroth em 1879,¹¹ o número de publicações a respeito tem aumentado. Isso se deve ao avanço técnico-científico da oncologia nas últimas décadas que acarretou um aumento da sobrevida dos pacientes portadores de câncer. Dessa forma, paralelamente, observou-se um aumento na incidência de pacientes que apresentavam uma segunda neoplasia (Boivin, 1990;¹² Kowalsky, 1993;⁴⁶ De Vries, 1994;²⁸ Cianfriglia *et al.*, 1999;²⁰ Aydiner *et al.*, 2000).⁴

Neste estudo a incidência foi de 14,9%, incidência de stp na literatura varia de 1 a 30% (Moertel *et al.*, 1961;⁶¹ Tepperman & Fitzpatrick, 1981;⁸⁶ Atkins *et al.*, 1984;³ Vikram *et al.*, 1984;⁸⁹ Win & Blot, 1985;⁹³ Panosetti, *et al.*, 1989;⁶⁵ Fijuth *et al.*, 1992;³⁰ Kowalsky, 1994;⁴⁷ Kanda,

1999;⁴³ Martins, 2000;⁵⁷ Aydiner *et al.*, 2000),⁴. Embora o intervalo percentual seja grande, o resultado encontrado está dentro da média descrita na literatura.

A maioria dos pacientes que desenvolveram um stp, 74,6% foi classificada como sendo metacrônica, 15,1% como simultânea e 10,3% como sincrônica. Estes dados estão de acordo com alguns autores como Atkins *et al.* (1984),³ Heeringa *et al.* (1988),³⁹ Panosetti *et al.* (1989),⁶⁵ De Vries, *et al.* (1994),²⁸ Schwartz (1994)⁷² e Aydiner *et al.* (2000).⁴

6.1 Fatores demográficos

6.1.1 Faixa Etária

Neste estudo, no Grupo STP, a sobrevida global aos 5 anos foi semelhante nas 3 faixas etárias, já no Grupo Controle, pacientes com idade inferior a 40 anos apresentaram uma sobrevida global aos 5 anos maior que aqueles com idade entre 41 e 60 anos e acima de 60 anos. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Por outro lado, Kanda (1999)⁴³ relata que a idade influencia na sobrevida do paciente.

A sobrevida global aos 10 anos foi semelhante nas 3 faixas etárias no Grupo Controle, enquanto no Grupo SPT, pacientes com idade

inferior a 40 anos apresentaram sobrevida global menor que nos demais grupos.

Apesar destas diferenças, o cruzamento destes dados não apresentou diferenças estatisticamente significativas contradizendo o trabalho de Day *et al.*, 1994.²⁵

6.1.2 Sexo

Nos dois Grupos estudados, a maioria dos primeiros tumores primários de boca ocorreu no sexo masculino, estando de acordo com os dados encontrados na literatura (Franco *et al.*, 1989;³² Rapoport *et al.*, 2001;⁶⁸ Sundefeld *et al.*, 2001;⁸² Deboni *et al.*, 2002;²⁹ Sundefeld *et al.*, 2002;⁸³ Sassi, *et al.*, 2002).⁷⁰ O cruzamento destes dados entre os Grupos não foi estatisticamente significativo ($P=0,61224$). (Day *et al.*, 1994;²⁵ Yuet *et al.*, 1998)⁹⁶

6.1.3 Raça

Esta variável, na casuística deste trabalho, não apresentou correlação prognostica significativa, estando de acordo com alguns dados da literatura (Kowalski, 1989;⁴⁵ Andrade, 1993;² Day *et al.*, 1994;²⁵ Sundefeld *et al.*; 2001).⁸²

6.2 Variáveis Clínicas

6.2.1 Tabagismo

O consumo de tabaco exerceu influência no prognóstico dos pacientes do Grupo Controle, enquanto, no Grupo SPT, esta variável não apresentou resultados estatisticamente significativos. A não influência do consumo de tabaco no prognóstico dos pacientes que desenvolveram stp transparece que após o desencadeamento da neoplasia maligna esta variável não interfere na sobrevida global.

Uma provável explicação para a influência do tabaco na sobrevida dos pacientes do Grupo Controle seria que o consumo freqüente pode levar ao surgimento de outras doenças o que também pode ter colaborado para uma menor sobrevida.

Entretanto, o cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,17682$), evidenciando que, neste estudo, o tabaco não influiu no surgimento do stp, contradizendo os dados de Silverman & Griffith (1972),⁷⁶ Moore (1965),⁶² Wynder *et al.* (1976),⁹⁴ Winn & Blot (1985),⁹³ Leipzig *et al.* (1985),⁵⁰ Bachiller *et al.* (1991),⁵ Day *et al.* (1994),²⁵ Cianfriglia *et al.* (1999)²⁰ e Aydiner *et al.* (2000).⁴ Porém, a relação entre tabaco e desenvolvimento de

neoplasia maligna está bem aceito como fator de risco (Franco *et al.*, 1989;³² Davidson *et al.* 1993;²⁴ Kowalski & Nishimoto, 2000;⁴⁸ Moreno-Lopez *et al.*, 2000).⁶³

6.2.2 Etilismo

A não influência do consumo de bebida alcoólica no prognóstico dos Grupos analisados, evidência que após o desencadeamento da neoplasia maligna esta variável não interfere na sobrevida global. O alcoolismo, assim como o fumo, não interfere significativamente na sobrevida após o diagnóstico, entretanto, pode induzir outras doenças.

O cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle não foi estatisticamente significativo ($P=0,43464$), mostrando que, neste estudo, o álcool não influenciou no surgimento do stp, contradizendo os dados de Wynder *et al.* (1976),⁹⁴ Winn & Blot (1985),⁹³ Leipzig *et al.* (1985),⁵⁰ Bachiller *et al.* (1991)⁵ e Day *et al.* (1994).²⁵ Porém, a relação entre álcool e desenvolvimento de neoplasia maligna, também está aceito como fator de risco (Franco *et al.*, 1989;³² Kowalski & Nishimoto, 2000;⁴⁸ Moreno-Lopez *et al.*, 2000).⁶³

6.2.3 Estadiamento da Primeira Neoplasia Primária (T)

Esta variável mostrou ser fator importante na evolução da sobrevida global dos pacientes estudados (Grupo STP e Controle). O prognóstico foi significativamente melhor para os pacientes da categoria T1 em relação aos da categoria T4.

Dados da literatura corroboram com o deste trabalho, sendo que Sundefeld *et al.*, 2001,⁸² descrevem que o índice de óbito no primeiro e segundo ano após o diagnóstico, dos pacientes em estágio avançado, é de 54,3% e 74,7% , respectivamente.

No Grupo Controle a maioria dos casos encontrava-se na categoria T4 (56,3%) e a grande minoria na categoria T1 (6,7%), estando de acordo com os dados encontrados na literatura (Biazolla & Kowalsky, 1997;¹⁰ Hansen *et al.*, 1993;³⁷ Cole *et al.*, 1994;²¹ Sundefeld *et al.*, 2001).⁸²

No entanto, no Grupo STP, a maioria dos pacientes encontra-se na categoria T2 (38,9%), pois por terem maior expectativas de sobrevida, têm tempo suficiente para desenvolver um stp (Schwartz *et al.*, 1994;⁷² Kramer *et al.*, 2001).⁴⁹ Outro fator que reforça este raciocínio é o dado obtido pela classificação dos stp, onde a maioria foi do tipo

metacrônico (74,6%). (Atkins *et al.*, 1984;³ Heeringa *et al.*, 1988;³⁹ Panosetti *et al.*, 1989;⁶⁵ De Vries *et al.*, 1994;²⁷ Schwartz, 1994).⁷²

O resultado do cruzamento da variável estadiamento da neoplasia primária (T) do Grupo STP com a do Grupo Controle foi estatisticamente significante ($P=0,00001$). Provavelmente há dois fatores que atuam nesta variável e que influenciam na significância. Um deles está relacionado com a alta porcentagem de pacientes na categoria T4 no Grupo Controle (56,5%), com baixa taxa de sobrevida aos cinco anos. O outro fator está relacionado com a data baseada para análise da sobrevida, onde foi adotada a da primeira consulta, para ambos os Grupos. Este método faz com que a sobrevida dos pacientes que apresentaram stp seja maior, pois para desenvolver o stp o paciente deve ter uma sobrevida maior, como os casos T1 e T2.

6.2.4 Estadiamento da Metástase Regional (N) do ptp

A maioria dos casos, no Grupo STP, e no Controle encontravam-se com pescoço negativo (63,5% e 43,6%, respectivamente) e a minoria estadiada em N3 (0,8% e 5,6%, respectivamente).

Do mesmo modo que há variações decorrentes de falhas no método da classificação clínica do estadiamento da neoplasia primária, o

estadiamento da metástase regional também, está sujeito a alterações devido a localização anatômica das cadeias cervicais.

O diagnóstico clínico das metástases regionais está diretamente relacionado com a experiência do examinador e determinadas características do paciente, como obesidade, desenvolvimento da musculatura cervical, brevelíneos e tratamentos prévios, principalmente, o actinoterápico. (Rapoport, 1976;⁶⁷ Ali *et al.*, 1985;¹ Kowalsky, 1989;⁴⁵ Andrade, 1993).²

A categoria N mostrou ter importância estatística significativa na sobrevida global do Grupo Controle, bem como vários trabalhos consideram esta categoria como importante indicador do prognóstico (De Santo *et al.*, 1985;²⁶ Grandi *et al.*, 1985;³⁵ Andrade, 1993;² Beahrs & Myers, 1993).⁷

Por outro lado, no Grupo STP, esta variável não mostrou significado estatístico e uma provável explicação para esta diferença é a mesma que para o caso do estadiamento da neoplasia primária, onde pacientes em categorias mais avançadas (N2 e N3), por terem menor taxa de sobrevida, não tenham tempo o suficiente para desenvolver um stp.

6.2.5 Localização do Segundo Tumor Primário

Neste estudo, a principal localização do stp foi trato aerodigestivo superior com 53 casos (42%), estando divididos em: boca com 29 casos (23,0%), faringe com 15 casos (11,9%) e laringe com 9 casos (7,1%). As demais localizações foram: pele com 16 casos (12,7%), esôfago com 15 casos (11,9%), pulmão com 8 casos (6,3%) e outras localizações somaram 34 casos (27%).

A maior parte dos dados da literatura relatam tumores primários localizados na cabeça e pescoço sem especificação da localização (Slaughter *et al.*, 1953;⁷⁸ Maisel & Vermeersh, 1981;⁵⁴ McGuirt *et al.*, 1982;⁵⁹ Batsakis, 1984;⁶ Atkins *et al.*, 1984;³ Winn & Blot, 1985;⁹³ Leipzing *et al.*, 1985;⁵⁰ Parker & Enstron, 1988;⁶⁶ Shaha *et al.*, 1988;⁷³ Cooper *et al.*, 1989;²² Licciardello *et al.*, 1989;⁵³ McGuirt, 1992;⁵⁹ De Vries *et al.*, 1994;²⁸ Jones *et al.*, 1995;⁴² Cernea *et al.*, 1998;¹⁸ Cianfriglia *et al.*, 1999;²⁰ Kanda, 1999;⁴³ Martins, 2000;⁵⁷ Kramer *et al.*, 2001).⁴⁹ Nesse estudo, apesar dos tumores primários estarem localizados na boca, os resultados foram semelhantes, sendo a maior porcentagem de stp localizada no trato aerodigestivo superior ou em cabeça e pescoço.

De acordo com dados da literatura, em tumores de cabeça e pescoço existe a ocorrência de stp na região denominada de *campo de*

cancerização do trato aerodigestivo superior (Slaughter *et al.*, 1953;⁷⁸ Martins, 2000),⁵⁷ sendo que McGuirt (1992)⁵⁹ afirmam que o tumor de cabeça e pescoço é uma doença *panmucosal* do trato aerodigestivo, enquanto Batsakis (1984),⁶ relata que existe maior frequência de stp no trato aerodigestivo superior e esôfago e Panosetti *et al.*, 1989,⁶⁵ diz que a localização do stp guarda relação com a localização do ptp.

Estes dados reforçam o conceito de *campo de cancerização* proposto por Slaughter *et al.* em 1953.⁷⁸

6.3 Variáveis de Tratamento

O tipo de tratamento realizado mostrou ser fator importante na evolução da sobrevida global dos pacientes estudados (Grupo STP e Controle). O prognóstico foi melhor para os pacientes que realizaram cirurgia exclusiva, seguido da combinação cirurgia e actinoterapia, associados ou não à quimioterapia antineoplásica.

O cruzamento destes dados do Grupo STP com os do Grupo Controle foi estatisticamente significativo ($P=0,00530$).

Como a terapêutica está diretamente relacionada ao estágio clínico esta diferença também pode ser explicada pelo fato de

tumores em estádios iniciais serem tratados através da cirurgia exclusiva e, portanto, apresentarem maior sobrevida. Dessa forma, a maior sobrevida proporcionará uma chance maior do paciente desenvolver um stp (Kowalsky, 1993).⁴⁶

Nos casos tratados com a actinoterapia exclusiva ou associada à quimioterapia antineoplásica, a menor incidência no Grupo STP contradiz alguns autores (Wynder *et al.*, 1976;⁹⁴ Boivin, 1990),¹² que correlacionam actinoterapia com maior incidência de stp. Por outro lado, corrobora com dados de outros autores que não consideram a actinoterapia como fator predisponente para o aparecimento do stp (Silverman & Griffith, 1972;⁷⁶ Parker & Enstrom, 1988;⁶⁶ Jones *et al.*, 1995;⁴² Robinson & Neugut, 1995;⁶⁹ Cernea *et al.*, 1998).¹⁸

7 CONCLUSÃO

Nas condições deste trabalho, os resultados encontrados permitem concluir que:

- O local anatômico que deve ser avaliado mais detalhadamente no seguimento dos pacientes é a boca;
- A incidência de segundo tumor primário está dentro das encontradas em outros Centros Oncológicos;
- Dos dados demográficos nenhuma variável interferiu no desenvolvimento do segundo tumor primário. A variável sexo interferiu no prognóstico dos pacientes;
- Pacientes com classificação TNM inicial apresentaram maior probabilidade de desenvolver segundo tumor primário;
- A categoria T interferiu na sobrevida dos pacientes de ambos os Grupos, enquanto que a categoria N interferiu somente na sobrevida dos pacientes do Grupo Controle;

- O tabagismo diminuiu a probabilidade de sobrevida dos pacientes do Grupo Controle;
- A actinoterapia não interferiu no aparecimento de segundo tumor primário;
- O tipo de tratamento realizado apresentou importância na sobrevida de ambos os Grupos, devido estar diretamente relacionado ao estágio clínico.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ALI, S., TIWARI, R.M., SNOW, G.B. False-positive and false-negative neck nodes. *Head Neck Surg.*, v. 8, n.2 p. 78-82, 1985.
- 2 ANDRADE, R.P. *Tratamento cirúrgico do câncer de língua e soalho bucal: análise de resultados e fatores prognósticos*. São Paulo, 1993. 112 p. Tese (Mestrado)-Escola Paulista de Medicina.
- 3 ATKINS, J.P., KEANE, W.M., YOUNG, K., ROWE, L.D. Value of panendoscopy in determination of second primary cancer. A study of 451 cases of head and neck cancer. *Arch. Otolaryngol.*, v.110, p.533-4,1984.
- 4 AYDINER, A., KARADENIZ, A., UYGUN, K., TAS, S., TAS, F., DISCI, R., TOPUZ, E. Multiple primary neoplasms at a single institution: Differences between synchronous and metachronous neoplasms. *Am. J. Clin. Oncol.*, v.23, n.4, p.364-70, 2000.

- 5 BACHILLER, J., CARCEDO, M.G., SANTOS, P., SANCHO, A.
Tumores primários múltiples en oncología de cabeza y cuello.
Acta Otorrinolaringol. Esp., v.42, n.4, p.233-9, 1991.
- 6 BATSAKIS, J.G. Synchronous and metachronous carcionomas in
patients with head and neck cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol.*
Phys., v.10, n.11, p.2163-4,1984.
- 7 BEAHRS, O. H., MYERS, M. H. *Manual for staging of cancer*.
Philadelphia: J. B. Lippincott, 1983. 292p.
- 8 BEDI, G.C., WESTRA, W.H., GABRIELSON, E., KOCH, W.,
SIDRANSKY, D. Multiple head and neck tumors: evidence for
a common clonal origin. *Cancer Res.*, v.56, n.11, p.2484-
7,1996.
- 9 BENNER, S., PAJAK T.F., LIPPMAN, S.M., EARLEY C., HONG,
W.K. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in
patients with squamous cell carcinoma of the head and neck:
long-term follow up. *J. Natl. Cancer Inst.*, v. 86, n.2, p.140-
1,1994.

- 10 BIAZOLLA, E.R., KOWALSKY, L.P. Prognostic factors in floor of the mouth carcinoma: multifactorial analysis of demographic clinical, pathological and therapeutic variables. *Oral Oncol.*, v.5, p.116-9, 1997.
- 11 BILLROTH, T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie und therapie in 51 vorselungen. Berlin: Georg Reimer, 1879. p.908. (*Handbuch fur Studirence und Aerzte*).
- 12 BOIVIN, J.F. Second cancers and other late side effects of cancer treatment: a review. *Cancer*, v.65, suppl.3, p.770-5, 1990.
- 13 BONGERS, V., SNOW, G.B., VAN DER WAAL, I., BRAAKHUIS, B.J. Value of p53 expression in oral cancer and adjacent normal mucosa in relation to the occurrence of multiple primary carcinomas. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.*, v.31B, n.6, p.392-5, 1995.
- 14 BRAAKHUIS, B.J., TABOR, M.P., LEEMANS, C.R., VAN DER WAAL, I., SNOW, G.B., BRAKENHOFF, R.H. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and

definitions. *Head Neck*, v.24, n.2, p.198-206, 2002.

- 15 CARR, R.J., LANGDON, J.D. Multiple primaries in mouth cancer: the price of success. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, v.27, n.5, p.394-9, 1989.
- 16 CARVALHO, A.L., PINTOS, J., SCHLECHT, N., OLIVEIRA, B.V., FAVA, A.S., CURADO, M.P., KOWALSKY, L.P., FRANCO, E.L. Incidence os second primary tumours in a cohort of head and neck cancer patients in Brazil. *Oral Oncol.*, v.7, n.1, p.72-4, 2001.
- 17 CASTIGLIANO, S.G. Influence of continued smoking on the incidence of second primary cancers involving mouth, pharynx, and larynx. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.77, n.3, p.580-5, 1968.
- 18 CERNEA, C., ARAUJO FILHO, V.J., BRANDAO, L.G., SANTOS, L.R., YANO, O.J., FERRAZ, A.R. Segundos tumores primários: o papel do cirurgião de cabeça e pescoço. *Rev Paul Med.*, v.106, n.4, p.201-4, 1998.

- 19 CHUNG, K.Y., MUKHOPADHYAY, T., KIM, J., CASSON, A., RO, J.Y., GOEPFERT, H., HONG, W.K., ROTH, J.A. Discordant p53 gene mutations in primary head and neck cancers and corresponding second primary cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Res.*, v.53, n.7, p.1676-83, 1993.
- 20 CIANFRIGLIA, F., DI GREGORIO, D.A., MANIERI, A. Multiple primary tumours in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, v.35, n.2, p.157-63, 1999.
- 21 COLE, D.A., PATEL, P.M., MATAR, J.R., KENADY, D.E., MARUYAMA, Y. Floor of the mouth Cancer. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.*, v.120, n.3, p. 260-3, 1994.
- 22 COOPER, J.S., PAJAK, T.F., RUBIN, P., TUPCHONG, L., BRADY, L.W., LEIBEL, S.A., LARAMORE, G.E., MARCIAL, V.A., DAVIS, L.W., COX, J.D. *et al.* Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v.17, n.3, p.449-56, 1989.

- 23 COX, D.R. Regression models and life-tables. *J. Roy. Stat. Soc. B.*, v.34, n.2, p.187-220, 1972.
- 24 DAVIDSON, B.J., HSU, T.C., SCHANTZ, S.P. The genetics of tabaco-induced malignancy. *Arch. Otolaryngol. Head Nech Surg.*, v.119, n.11, p.1198-205, 1993.
- 25 DAY, G.L., BLOT, W.J., SHORE, R.E., SCHOENBERG, J.B., MARTIN, S., AUSTIN, D.F., MCLAUGHLIN, J.K. et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancer: patients characteristics and survival patterns. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.*, v.30B, n.6, p.381-6, 1994.
- 26 DE SANTO, L.W., BEAHRS, J.J., HOLT, O.H., O'FALLON, W.N. Neck dissection and combined therapy: study of effectiveness. *Arch. Otolaryngol.*, v.111, n.6, p. 366-70, 1985.
- 27 DE VRIES, N. Chemoprevention in the management of precancer and early cancer of the oral cavity. In: JOHNSON J. DIDOLKAR, MS (Eds). *Head neck Cancer*, Amsterdam: Excerpta Medica, 1993. v.3, p.339-45.

- 28 DE VRIES, N. Second primary tumors in oral and oropharyngeal cancer: recent results. *Cancer Res.* v.134, p.121-32, 1994.
- 29 DEBONI, M.C.Z., NACLÉRIO-HOMEM, M.G., PACE, G., CAMARGO, A.R., SILVA, S.R. Epidemiology of oral cancer in the Oral Medicine Service of Heliópolis Hospital 1997-2001. *Oral Oncol.*, v.8, n.1, p.11-3, 2002.
- 30 FIJUTH, J., MAZERON, J.J., LE PECHOUX, C., PIEDBOIS, P., MARTIN, M., HADDAD, E., CALITCHI, E., PIERQUIN, B., LE BOURGEOIS, J.P. Second head and neck cancers following radiation therapy of T1 and T2 cancers of the oral cavity and oropharynx. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v.24, n.1, p.59-64, 1992.
- 31 FRANCO, E.L., KOWALSKI, L.P., KANDA, J.L. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol.*, v.44, n.7, p.615-25, 1991.

- 32 FRANCO, E.L., KOWALSKY, L.P., OLIVEIRA, B.V, CURADO, M.P., PEREIRA, R.N., SILVA, M.E., FAVA, A.S., TORLONI, H. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int. J. Cancer*, v.43, n.6, p.992-1000, 1989.
- 33 GALLO, O., BIANCHI, S. p53 expression: a potential biomarker for risk of multiple primary malignancies in the upper aerodigestive tract. *Eur J Cancer B Oral Oncol.*, v.318, n.1, p.53-7, 1995.
- 34 GAREWAL, H.S. Potential role of beta-carotene in prevention of oral cancer. *Am. J. Clin. Nutr.*, v.53, suppl.1, p.294S-97S, 1991.
- 35 GRANDI, G., ALLOISIO, M., MOGLIA, D., PODRECCA, S., SALA, L., SALVATORI, P., MOLINARI, R. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implication. *Head Neck Surg.*, v. 8, n.2, p. 67-73, 1985.
- 36 GUSTERSON, B.A., ANBAZHAGAN, R., WARREN, W., MIDGELY, C., LANE, D.P., O'HARE, M., STAMPS, A., CARTER, R., JAYATILAKE, H. Expression of p53 in premalignant and malignant squamous epithelium. *Oncogene*, v.6, n.10, p.1785-

9, 1991.

- 37 HANSEN, O., SORENSEN, J.A., SIEMSEN, S.J., POULSEN, H.
Importance of the time Interval between radiotherapy and surgery in oral cancer. *Eur. J. Cancer B Oral Oncol.*, v.29B, n.1, p.35-8, 1993.
- 38 HAUGHEY, B., GATES, G., ARFKEN, C., HARVEY, J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for endoscopic screening protocol. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*, v.101, n.2 pt1, p.105-12, 1992.
- 39 HEERINGA, A., DE VRIES, N., SNOW G.B., STAM, J. Laryngeal cancer and lung cancer in the same patient: a retrospective study. *Eur. J. Surg. Oncol.*, v.14, n.3, p.209-11, 1988.
- 40 HEMMINKI, K., JIANG, Y., DONG, C. Second primary cancers after anogenital, skin, oral, esophageal and rectal cancers: etiological links? *Int. J. Cancer*, v.93, n.2, p.294-8, 2001.
- 41 HONG, W.K., LIPPMAN, S.M., ITRI, L.M., KARP, D.D., LEE, J.S., BYERS, R.M., SCHANTZ, S.P., KRAMER, A.M., LOTAN, R., PETERS, L.J., DIMERY, I.W., BROWN, B.W., GOEPPERT, H.

Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N. Engl. J. Med.*, v.323, n.12, p.795-801, 1990.

- 42 JONES, A., MORAR, P., PHILLIPS, D.E., FIELD, J.K. HOSBAND, D., HELLIWELL, T.R. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. v.75, n.6, p.1343-53, 1995.
- 43 KANDA J.L. Tumores primários múltiplos. In: KOWALSKI, L.P. et. al. *Prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer bucal*. São Paulo: Frontis, 1999. p.159-170.
- 44 KHURI, F.R., KIM, E.S., LEE, J.J., WINN, R.J., BENNER, S.E., LIPPMAN, S.M., FU, K.K., COOPER, J.S., VOKES, E.E., CHAMBERLAIN, R.M., WILLIAMS, B., PAJAK, T.F., GOEPFERT, H., HONG, W.K. The impact of smoking status, disease stage, and index tumor site on second primary tumor incidence and tumor recurrence in the head and neck retinoid chemoprevention trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, v.10, n.8, p.823-9, 2001.

- 45 KOWALSKI, L.P. *Fatores prognósticos em carcinomas da laringe tratados por cirurgia: análise multifatorial de variáveis demográficas, clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas.* São Paulo, 1989. 285 p. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina.
- 46 KOWALSKI, L.P. Atualização em câncer de cabeça e pescoço: neoplasias primárias múltiplas. *Vitro*, v.1, n.1, p.55-9,1993.
- 47 KOWALSKI, L.P. Neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinomas de vias aéreas superiores. *Acta Oncol Bras.*, v.14, n.3, p.129-32,1994.
- 48 KOWALSKI, L.P., NISHIMOTO, I.N. Epidemiologia do câncer de boca. In: PARISE-JÚNIOR, O. Câncer de boca. Aspectos básicos e terapêuticos. São Paulo: Sarvier, 2000. p.3-11.
- 49 KRAMER, F.J., JANSSEN, M., ECKARDT, A. Occurrence of secondary cancer in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.*, v.7, n.1, p.69-71, 2001.

- 50 LEIPZING, B., ZELLMER, J., KLUG, D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer: a multi-institutional prospective study. *Arch. Otolaryngol.*, v.111, n.9, p.589-94, 1985.
- 51 LEÓN, X., QUER, M., DIEZ, S., ORUS, C., LOPEZ-POUSA, A., BURGUES, J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck.*, v.21, n.3, p.204-10, 1999.
- 52 LEONG, P.P., REZAI, B., KOCH, W.M., REED, A., EISELE, D., LEE, D.J., SIDRANSKY, D., JEN, J., WESTRA, W.H. Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.90, n.13, p.972-7, 1998.
- 53 LICCIARDELLO, J.T., SPITZ, M., HONG, W.K. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v.17, n.3, p.467-76, 1989.

- 54 MAISEL, R.H., VERMEERSCH, H. Panendoscopy for second primaries in head and neck cancer. *Ann. Otol. Rhinol-Laringol.*, v.90, n.5, pt1, p.460-4, 1981.
- 55 MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother. Rep.*, v. 50, n.3, p.163-70, 1966.
- 56 MARCHETTA, C.F., SAKO, K., CAMP, F. Multiple Malignancies in patients with head and neck cancer. *Am. J. Surg.*, v.110, n.4, p.537-41, 1965.
- 57 MARTINS, A.S. Multicentricity in pharyngoesophageal tumors: argument for total pharyngolaryngoesophagectomy and gastric transposition. *Head Neck*, v.22, n.2, p.156-63, 2000.
- 58 MAYNE, S.T., CARTMEL, B., BAUM, M., SHOR-POSNER, G., FALLON, B.G., BRISKIN, K., BEAN, J., ZHENG, T., COOPER, D., FRIEDMAN, C., GOODWIN-JUNIOR, W.J. Randomized trial of supplemental beta-caroteno to prevent second head and neck cancer. *Cancer Res.*, v. 61, n.4, p.1457-63, 2001.

- 59 McGUIRT, W.F. Panendoscopy as a screening examination for simultaneous primary tumors in head and neck cancer: a prospective sequential study and review of the literature. *Laryngoscope*, v.92, n.5, p.569-76, 1982.
- 60 McGUIRT, W.F., MATTHEWS, M.D., KOUFMAN, A.J. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective sequential panendoscopic study. *Cancer*, v.50, n.6, p.1195-9, 1982.
- 61 MOERTEL, C. G., DOCKERTY, M. B., BAGGENSTOSS, A.H. Multiple primary malignant neoplasms. III. Tumors of multicentric origin. *Cancer*, v.14, n.2, p.238-48, 1961.
- 62 MOORE, C. Smoking and cancer of the mouth, pharynx, and larynx. *JAMA*, v.191, n.4, p.283-6, 1965.
- 63 MORENO-LOPEZ, L.A., ESPARZA-GOMEZ, G.C., GONZALEZ-NAVARRO, A., CERERO-LAPIEDRA, R., GONZALEZ-HERNANDEZ, M.J., DOMINGUEZ-ROJAS, V. Risk of oral cancer associated with tobacco smoking, alcohol consumption and oral hygiene: a case-control study Madrid, Spain. *Oral*

Oncol., v.36, n.2, p.170-4, 2000.

- 64 NEES, M., HOMANN, N., DISCHER, H., ANDL, T., ENDERS, C.,
HEROLD-MENDE, C., SCHUHMANN, A., BOSCH, F.X.
Expression of mutated p53 occurs in tumor-distant epithelia of
head and neck cancer patients: a possible molecular basis for
the development of multiple tumors. *Cancer Res.*, v.53, n.18,
p.4189-96, 1993.
- 65 PANOSETTI, E., LUBOINSKI, B., MAMELLE, G. RICHARD, J.M.
Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper
aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope*, v.99,
n.12, p.1267-73, 1989.
- 66 PARKER, R.G., ENSTROM, J.E. Second primary cancers of the
head and neck following treatment of initial primary head and
neck cancers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, v.14, n.3,
p.561-4, 1988.
- 67 RAPOPORT, A. The importance of metastatic cervical lymph nodes
on the prognosis and therapy of malignant neoplasias of the
head and neck. *Tumori*, v.62, n.5, p. 473-84, 1976.

- 68 RAPOPORT, A., KOWALSKI, L. P., HERTER, N. T., BRANDÃO, L. G., WALTER, F. *Rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de boca*. Projeto de Diretrizes. Assoc. Med. Bras. e Cons. Fed. Med., p.3-5, 2001.
- 69 ROBINSON, D.W., NEUGUT, A.I. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*, v.76, n.9, p.1684-5, 1995.
- 70 SASSI, L.M., RAMOS, G.H.A., DISSENHA, J.L., SIMETTE, R.L., RUSSI-COSTA, R.H., ORLANDI, D., OLIVEIRA, B.V. Prevention and early detection of oral cancer in Parana State, Brazil. *Oral Oncol.*, v.8, n.1, p.16-21, 2001.
- 71 SCHANTZ, S.P., SPITZ, M.R., HSU, T.C. Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers: a biologic marker for risk of multiple primary malignancies. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.82, n.22, p.1773-5, 1990.
- 72 SCHWARTZ, L.H., OZSAHIN, M., ZHANG, G.N., TOUBOUL, E., DE VATAIRE, F., ANDOLENKO, P., LACAU-SAINT-GUILY, J., LAUGIER, A., SCHLIENGER, M. Synchronous and

metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*, v.74, n.7, p.1933-8, 1994.

73 SHAHA, A., HOOVER, E.L., MITRANI, M., MARTI, J.R., KRESPI, Y.P. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg.*, v.10, n.4, p.225-8, 1988.

74 SHIBUYA, H., HISAMITSU, S., SHIOIRI, S., HORIUCHI, J., SUZUKI, S. Multiple primary cancer risk in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Cancer*, v.60, n.12, p.3083-6, 1987.

75 SHIN, D.M., LEE, J.S., LIPPMAN, S.M., LEE, J.J., TU, Z.N., CHOI, G., HEYNE, K., SHIN, H.J., RO, J.Y., GOEPFERT, H., HONG, W.K., HITTELMAN, W.N. p53 expression: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, v.88, n.8, p.519-29, 1996.

76 SILVERMAN JUNIOR, S., GRIFFITH, M. Smoking characteristics of patients with oral carcinoma and the risk for second oral primary carcinoma. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.85, n.3, p.637-40,

1972.

- 77 SILVERMAN JUNIOR, S., GORSKY, M., GREESPAN, D. Tobacco usage in patients with head and neck carcinomas: a follow-up study on habit changes and second primary oral/oropharyngeal cancers. *J. Am. Dent. Assoc.*, v.106, n.1, p.33-5, 1983.
- 78 SLAUGHTER, D.P., SOUTHWICK, H.W., SMEJKAL, W. "Field Cancerization" in oral stratified squamous epithelium. Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer*, v.6, p.963-8, 1953.
- 79 SLOOTWEG, P.J., RUTGERS, D., WILS, I. DNA ploidy analysis of squamous cell head and neck cancer to identify distant metastasis from second primary. *Head Neck*, v.14, n.6, p.464-6, 1992.
- 80 SPITZ, M., BONDY, M. Genetic susceptibility to cancer. *Cancer*, v.72, suppl.3, p.991-5, 1993.
- 81 SUNDEFELD, M.L.M.M. Análise de sobrevida de pacientes diagnosticados com carcinoma espinocelular de boca, em Araçatuba, de 1980 a 1995. São Paulo, 1999. 99p. Tese (Doutorado em epidemiologia) – Faculdade de Saúde Pública,

Universidade de São Paulo.

- 82 SUNDEFELD, M.L.M.M., BIAZOLLA, E.R., FERREIRA, L., BORGES, A.L. Epidemiological data from the Oral Oncology Centre (COB) of the School of Dentistry, UNESP, Araçatuba, São Paulo State, Brazil. *Oral Oncol.*, v.8, n.1, p.22-5, 2002.
- 83 SUNDEFELD, M.L.M.M., GOTLIEB, S.L.D., BIAZOLLA, E.R. Prognostic factors and survival of patients diagnosed with primary squamous cell carcinoma of the mouth, in Araçatuba, São Paulo, Brazil, 1980 to 1995. *Oral Oncol.*, v.7, p.435-40, 2001.
- 84 TABOR, M.P., BRAKENHOFF, R.H., RUIJTER-SCHIPPERS, H.J., VAN DER WAL, J.E., SNOW, G.B., LEEMANS, C.R., BRAAKHUIS, B.J. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion. *Am. J. Pathol.*, v.161, n.3, p.1051-60, 2002.
- 85 TACHIMORI, Y., WATANABE, H., KATO, H., EBIHARA, S., ONO, I., NAKATSUKA, T., HARII, K. Treatment for synchronous and metachronous carcinomas of the head and neck and

esophagus. *J. Surg. Oncol.*, v.45, n.1, p.43-5, 1990.

- 86 TEPPERMAN, B., FITZPATRICK, P. Second respiratory and upper digestive tract cancers after oral cancer. *Lancet.*, v.2, n.8246, p.547-9, 1981.
- 87 UICC (UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER). TNM: classificação dos tumores malignos. 5.ed. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. 1998. 235p.
- 88 VAN DER TOL, I.G.H., VISSCHER, J.G., JOVANOVIC, A., VAN DER WAAL, I. Risk of second primary cancer following treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip. *Oral Oncol.*, v.35, n.6, p.571-4. 1999.
- 89 VIKRAM, B., STRONG, E.W., SHAH, J.P., SPIRO, R. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg.*, v.6, n.3, p.734-7, 1984.
- 90 WARREN, S., GATES, O. Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *Am. J. Cancer*,

v.16, p.1358-414, 1932.

- 91 WATSON, R.R., LEONARD, T.K. Selenium and vitamins A, E, and C: nutrients with cancer prevention properties. *J. Am. Diet Assoc.*, v.86, n.4, p.505-10, 1986.

- 92 WIND, P., ROULLET, M.H., DOUARD, R., LACCOUREYE, O., BRASNU, D., CUGNENC, P.H. Experience in the treatment of synchronous and metachronous carcinoma of the oesophagus and the head and neck. *J. Surg. Oncol.*, v.73, n.3, p.138-42, 2000.

- 93 WINN, D.M., BLOT, W.J. Second cancer following cancers of the buccal cavity and pharynx in Connecticut, 1935-1982. In: BOICE JUNIOR, J.D., FAUMENI JUNIOR, (Ed.). *Multiple primary cancers in Connecticut and Denmark*, Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, 1985, v.1, p.25-46, 1985.

- 94 WYNDER, E.L., COVEY, S., MABUCHI, K., MUSCHINKI, M. Environmental factors in cancer of the larynx: a second look. *Cancer*, v.38, n.4, p.1591-601, 1976.

- 95 YOSHINO, K., ENDO, M., ISHIKAWA, N., TAKAHASHI, Y.
Diagnosis and treatment of metachronous cancers in the
esophagus and the head and neck region. *J. Surg. Oncol.*,
v.58, n.4, p.246-51, 1995.
- 96 YUEH, B., FEINSTEIN, A.R., WEAVER, E.M., SASAKI, C.T.,
CONCATO, J. Prognostic staging system for recurrent,
persistent, and second primary cancers of the oral cavity and
oropharynx. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.*, v.124, n.9,
p.975-81, 1998.

9 ANEXOS

ANEXO I – Carta de aprovação das comissões de ética



OF. 30/01
CEP
ERB/tms.

Araçatuba, 16 de abril de 2001.

Referência Processo FOA 2001/0780

O Comitê de Ética em Pesquisa desta Unidade analisou o projeto "Análise multifatorial de variáveis demográficas, clínicas, anátomo-patológicas e de tratamento de segundo tumor primário em pacientes com neoplasia primária de soalho bucal" e expediu o seguinte parecer:

Aprovado:

Informamos a Vossa Senhoria que de acordo com as normas contidas na resolução CNS 215, deverá ser enviado Relatório até o dia 02.04.2002.



Eder Ricardo Biazolla
Vice-Presidente do CEP

Ilustríssima Senhora
Cristiane Fumiko Furuse
Câmpus de Araçatuba
UNESP

São Paulo, 01 de agosto de 2001

À

Dra. Cristiane Fumiko Furuse

Ref. Comunicação da Comissão de Ética em Pesquisa

Projeto: "Análise multifatorial de variáveis demográficas, clínicas, anatomo-patológicas e de tratamento de segundo tumor primário em pacientes com neoplasia primária de boca."

(nº 341/01)

Prezada Dra. Cristiane,

Seu projeto de pesquisa, acima mencionado, foi apreciado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer em sua última reunião de 31/07/2001. Os membros desta comissão aprovaram a realização deste estudo. Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhados à secretaria do CEP dentro de 12 meses.

Atenciosamente,



Dr. Agnaldo Anelli

Presidente da Comissão de Ética em Pesquisa

A/c: Prof. Dr. Eder Ricardo Biazolla

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Comissão de Ética em Pesquisa - CEP
Rua Prof. Antonio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo – SP
CEP – 01509-900 – Tel. (0**11) 3272-5000 ramal 1117

ANEXO II – Modelo da ficha de transferência dos dados

HOSPITAL DO CÂNCER DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DE CABEÇA E PESCOÇO CÂNCER DE BOCA/SEGUNDO TUMOR PRIMÁRIO	
01.No.do estudo.....	
02.Prontuário.....	
03. Localização.....(	)
CID.....	C .
04.Data do diagnóstico do primeiro tumor	
05.Sexo: (1)masculino (2)feminino.....	
06.Cor: (1)branca (2)amarela (3)negra (4)morenos.....	
07. Idade.....	
08. Profissão.....(	)
09. História familiar: (1) não (2) sim (9)sem informação.....	
10. Grau de parentesco: (1) pai ou mãe (2) tio ou tia (3)avô ou avó (4) irmão ou irmã (5) associação de 2 ou + (6) outros.....	
11. Local do tumor (CID)	C .
12.Tabagismo: (0)abstêmio (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++ (9)sem informação.....	
13. Etilismo: (0)abstêmio (1) + (2) ++ (3) +++ (4) ++++ (9)sem informação.....	

- continua -

ANEXO II – Modelo da ficha de transferência dos dados (continuação)

14. Estadiamento clínico do carcinoma de boca (T):

(0)is (1)1 (2)2 (3)3 (4)4 (5)X.....| |

15. Estadiamento clínico do carcinoma de boca (N):

(0)0 (1)1 (2)2a (3)2b (4)2c (5)3 (6)X.....| |

16. Estadiamento clínico do carcinoma de boca (M):

(0)0 (1)1 (2)X.....| |

17. Terapêutica do primeiro tumor:

(0)sem tratamento (1)RHD (2)cir (3)rxrt (4)qt (5)outros.....| | | |

18. Recidiva do primeiro tumor: (1)não (2)local (3)pescoço homolateral

(4)pescoço contralateral (5)pulmão (6)ossos (7)fígado (8)SNC

(9)outros ().....| |

19. Terapêutica da recidiva do primeiro tumor:

(0)sem tratamento (1)RHD (2)cir (3)rxrt (4)qt (5)outros.....| | | |

20. Data do diagnóstico do STP:.....| | | | | |

21. Local anatômico do STP: (1)língua (2)retro molar (3)gengiva

(4)palato mole (5)palato duro (6)epiglote (7)amígdala (8)esôfago

(9)estômago (10)pele (11)soalho (12)seio piriforme (13) pulmão

(14) mama (15) outros().....| |

CID.....C | | . | |

- continua -

ANEXO II – Modelo da ficha de transferência dos dados (continuação)

22.Campo de radiação: (0) não irradiado (1) dentro (2) fora.....		
23. Diagnóstico de rotina: (1) sim (2) não/antes (3) não/depois.....		
24. Sintoma: (0) ndn (1) disfagia (2) náusea (3) vômito (4) dor (5) outros.....		
25.Estadiamento clínico do STP (T): (0)is (1)1 (2)2 (3)3 (4)4 (5)X.....		
26.Estadiamento clínico do STP (N): (0)0 (1)1 (2)2a (3)2b (4)2c (5)3 (6)X.....		
27.Estadiamento clínico do STP (M): (0)0 (1)1 (2)X.....		
28.Histopatológico do STP: (1)CEC (2)outros.....		
29.Terapêutica do STP: (0)sem tratamento (1)RHD (2)cir (3)rxt (4)qt (5)outros.....		
30.Recidiva do segundo tumor:(1)não (2)local (3)pescoço homolateral (4)pescoço contralateral (5)pulmão (6)ossos (7)fígado (8)SNC (9)outros ().....		
31.Terapêutica da recidiva do segundo tumor: (0)sem tratamento (1)RHD (2)cir (3)rxt (4)qt (5)outros.....		

- continua -

ANEXO II – Modelo da ficha de transferência dos dados (continuação)

33. Local anatômico do TTP: : (1)língua (2)retro molar (3)gengiva									
(4)palato mole (5)palato duro (6)epiglote (7)amígdala (8)esôfago									
(9)estômago (10)pele (11) soalho (12)seio piriforme (13) pulmão									
(14) mama (15) outros().....									
CID.....C .									
34. Data da última informação:.....									
35. Condição do paciente na última informação:									
(1)vivo sem doença (2)vivo com doença (3)morte por câncer									
(4)morte soe (5)perdido de seguimento.....									
36. Se morte por câncer:									
(0) não (1)PTP (2)STP (3) outros.....									
37. Data do diagnóstico do QTP:.....									
38. Local anatômico do QTP: (1)língua (2)retro molar (3)gengiva									
(4)palato mole (5)palato duro (6)epiglote (7)amígdala (8)esôfago									
(9)estômago (10)pele (11) soalho (12)seio piriforme (13) pulmão									
(14) mama (15) outros().....									
CID.....C .									

- continua -

ANEXO II – Modelo da ficha de transferência dos dados (continuação)

39.Data do diagnóstico do quinto tumor primário:.....						
40.Local anatômico do 5 tu primário: (1)língua (2)retromolar						
(3)gengiva (4)palato mole (5)palato duro (6)epiglote (7)amigdal						
(8)esôfago (9)estômago (10)pele (11) soalho (12)seio piriforme						
(13) pulmão (14) mama (11) outros().....						
CID.....C						

ANEXO III - Critérios para quantificação de hábitos de tabagismo e

etilismo.

Tabagismo: Classificado de + a +++++, de acordo com consumo diário de tabaco.

Cada + equivale a 10 cigarros industrializados de papel, 2 cigarros manufaturados de palha, 2 charutos ou 2 cachimbos fumados. Esta classificação varia de + a +++++ (Kowalski, 1989).⁴⁵

Etilismo: Classificado de + a +++++, de acordo com consumo diário de bebidas alcoólicas.

Cada + equivale a uma dose de bebida destilada (50-100ml), ou 1 garrafa de cerveja (600 ml), ou meia garrafa de vinho (350-375 ml). Esta classificação varia de + a +++++ (Kowalski, 1989).⁴⁵

10 RESUMO

FURUSE, C.F. Análise multifatorial de segundo tumor primário em pacientes com carcinoma espinocelular primário de boca. Estudo retrospectivo de 848 casos. Araçatuba, 2003. 167p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

O avanço técnico-científico da oncologia nas últimas décadas acarretou em aumento da sobrevida dos pacientes portadores de câncer. Com sobrevida maior, os oncologistas começaram a observar o aumento do número de pacientes que apresentavam outras neoplasias. O objetivo deste estudo foi analisar possíveis fatores demográficos, clínicos e terapêuticos em pacientes com primeiro tumor primário de boca e que desenvolveram um segundo tumor primário (stp). Foram analisados 848 prontuários de pacientes admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital do Câncer Antônio Cândido Camargo, no período de janeiro de 1984 a dezembro de 1994. Destes, 126 (14,9%) desenvolveram um stp. A principal localização do stp foi trato aerodigestivo superior com 53 casos (58,7%), estando divididos em: boca com 29 casos (23,0%), faringe com 15 (11,9%) e laringe com 9 (7,1%). As conclusões foram: dados demográficos não interferiram no desenvolvimento do stp, a variável sexo interferiu no prognóstico dos pacientes; pacientes com classificação TNM inicial apresentaram maior probabilidade de desenvolver

stp; a categoria T interferiu na sobrevida dos pacientes do Grupo Controle e do Grupo STP, enquanto a categoria N interferiu somente na sobrevida dos pacientes do Grupo Controle; a actinoterapia não interferiu no aparecimento de stp; o tipo de tratamento realizado apresentou importância na sobrevida dos pacientes.

Palavras-chaves: neoplasias bucais; neoplasias primárias múltiplas; segunda neoplasia primária.

11 ABSTRACT

FURUSE, C.F. Multifactorial analysis of second primary tumor in patients with oral primary squamous cell carcinoma. Retrospective study of 848 cases. Araçatuba, 2003. 167p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista.

Over the last decades, technical-scientific advances of oncology have brought about an increased survival rate for cancer patients. As a result, oncologists have detected an increased number of patients presenting with other neoplasms. The aim of this study was to analyze possible demographic, clinical and therapeutic factors in patients with mouth fpt who developed a spt. Medical charts of 848 patients neoplasm admitted for treatment at the Head and Neck Surgery Department of the “Hospital do Câncer, Antônio Cândido Camargo”, Brazil, from January of 1984 to December, were analysed. Of these, 126 (14,9%) developed a spt. The main location of the spt was upper aerodigestive tract, with 53 cases (58,7%), being divided in: mouth with 29 cases (23,0%), pharynx with 15 (11,9%) and larynx with 9 (7,1%) cases. The conclusions were: demographic data didn't interfere in the development of the stp, the variable sex interfered in the prognostic of patients; patient with classification TNM initial have larger probability of developing spt; the category T interfered in the patients' prognostic in the groups Control and SPT, while the category N only interfered in the patients' prognostic in the Group Control; the radiotherapy

didn't interfere in the spt emergence; the type of accomplished treatment presented importance in the patients' survival, for being directly related to the clinical stadium.

Keywords: mouth neoplasms; neoplasms, multiple primary; neoplasms, second primary

12 GLOSSÁRIO

Estádio inicial - neoplasia primária confinada a sua área anatômica e sem comprometimento metastático regional ou à distância.

Evolução natural da neoplasia - ocorrências sucessivas de fatos que correspondem ao desenvolvimento da neoplasia maligna.

Lesão primária - designa a neoplasia maligna primitiva.

Pescoço negativo - ausência de metástase linfática cervical.

Segunda neoplasia primária - paciente que apresenta mais de uma neoplasia maligna, conforme critérios propostos por Warren & Gates (1932).⁹⁰

Sobrevida global - intervalo de tempo compreendido entre o início do tratamento oncológico e a última informação sobre o paciente.

Sobrevida livre de doença - intervalo de tempo que o paciente não apresenta recorrência da neoplasia.

Proservação - acompanhamento pós-operatório.

Tumor – neoplasia maligna.

AUTORIZO A REPRODUÇÃO PARCIAL OU TOTAL DESTE
TRABALHO

ARAÇATUBA, ABRIL DE 2003.

CRISTIANE FUMIKO FURUSE