

DOMINGOS BOLDRINI JUNIOR

Pesquisa de segunda neoplasia em boca e orofaringe em pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago, boca e orofaringe através da técnica de "narrow band imaging (NBI)"

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista Campus de Botucatu, ao Programa de Pós-graduação em Pesquisa e Desenvolvimento Biotecnologia Médica, para obtenção do título de mestre em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica.

Orientador: Prof.Dr. René Aloísio da Costa Vieira

BOTUCATU

2011

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação
Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação - Campus De Botucatu - UNESP
Bibliotecária responsável: *Sulamita Selma Clemente Colnago* – CRB 8/4716

Boldrini Junior, Domingos.

Pesquisa de segunda neoplasia em boca e orofaringe em pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago, boca e orofaringe através da técnica de narrow band imaging (NBI) / Domingos Boldrini Junior. - Botucatu: [69], 2011.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, 2011

Orientador: René Aloísio da Costa Vieira

Capes: 40101045

1. Cabeça - Câncer - Diagnóstico. 2. Pescoço - Câncer - Diagnóstico.

Palavras-chave: Endoscopia; Narrow band imaging; Neoplasia da boca; Neoplasia de cabeça e pescoço; Segunda neoplasia primaria

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai pelo exemplo de vida, caráter, respeito, humildade e incansável dedicação ao próximo (saudades). À minha mãe por todo apoio, carinho e dedicação na conclusão deste trabalho.

À Dr^a. Scylla Duarte Prata pela oportunidade de poder realizar essa pesquisa no Hospital de Câncer de Barretos e fornecer o suporte necessário para a sua concretização.

Ao Sr. Henrique Prata pela sua capacidade administrativa e pela manutenção do Hospital com capacidade de dar suporte para este trabalho.

Ao meu orientador Dr. René Aloísio Vieira da Costa que, com carinho especial, orientou-me na elaboração deste trabalho, demonstrando paciência, dedicação e incentivo constante e fazendo-me acreditar que eu seria capaz, meus eternos agradecimentos.

Ao Dr André Lopes Carvalho e ao Dr. Edmundo Carvalho Mauad pela oportunidade, apoio, incentivo ao meu crescimento profissional e pelas condições necessárias para a conclusão deste curso de pós-graduação.

À equipe do Núcleo de Apoio ao Pesquisador, em especial à Allini pelo apoio e pelas contribuições prestadas durante a elaboração deste trabalho.

Aos colegas de trabalho e à equipe do Departamento de Cabeça e Pescoço, Digestivo Alto e Endoscopia no suporte para a elaboração deste trabalho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento, em particular à Dr^a. Maria Inês de M.C.Pardini, à Dr^a. Elenice Defune e ao Dr. Paulo Eduardo de Abreu Machado pelo entusiasmo na viabilização do programa de mestrado profissionalizante, gerando conhecimento, abrindo oportunidades e dividindo seus conhecimentos, permitindo aos alunos um amadurecimento científico.

Aos pacientes pela confiança e compreensão

Resumo

Introdução: O câncer de boca e orofaringe apresentam incidência elevada em nosso meio, sendo o diagnóstico realizado em estágio avançado, onde a sobrevida é limitada. Neste sentido, faz-se importante avaliar e aprimorar métodos que visem ao diagnóstico precoce destas lesões. O uso do lugol ou do azul de toluidina tem limitações, e o exame clínico de rotina não é realizado rotineiramente na prática clínica, mesmo em populações de alto risco. A pesquisa neoplasia primária em pacientes de risco constitui um bom modelo na avaliação de novas metodologias de diagnóstico precoce do câncer de boca e orofaringe, sendo que a taxa de segunda neoplasia primária varia de 1 a 40%. Recentemente, o aparecimento de endoscópios com o recurso do Narrow-band imaging (NBI) tem demonstrado uma elevação na acurácia do diagnóstico de lesões neoplásicas, porém o número de trabalhos é limitado, havendo pouca experiência em nosso meio.

Método: Estudo prospectivo de pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca, orofaringe e esôfago, sem tratamento prévio, atendidos no Hospital de Câncer de Barretos no período de janeiro a agosto de 2010. Procurou-se avaliar a pesquisa de lesões pré-neoplásicas e segunda tumor primário (STP) na boca e orofaringe, utilizando-se o exame físico, associado a endoscopia com luz branca e a endoscopia com o recurso do NBI. As lesões visualizadas foram biopsiadas e as imagens digitalizadas. Utilizou-se a classificação patológica de WHO. Procurou-se avaliar a sensibilidade, especificidade, acurácia valores preditivos positivos e negativos e teste kappa da técnica do NBI em relação à técnica tradicional avaliando em as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

Resultados: Foram avaliados 144 pacientes, sendo a maioria homens (86,8%), portadores de CEC de boca (44,4%), fumantes (80,6%) e etilistas (58,3%), com tumores em estágio STP em cabeça e pescoço foi de 6,3%, porém a taxa de lesões pré-neoplásicas e STP na cavidade oral e orofaringe foi de 17,4%, sendo 30,0% quando a localização primária era a boca, 25,0% no esôfago e 4,6% na orofaringe. O NBI permitiu a identificação de 44% de lesões a mais em relação ao exame tradicional. A sensibilidade, especificidade, acurácia, e kappa para o NBI na avaliação destas lesões foi de 96,0%, 92,7%, 96,1% e 0,87, respectivamente.

Conclusões: O NBI mostrou-se de elevada sensibilidade, especificidade e acurácia, sendo um bom método para avaliar a presença de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas na boca e orofaringe em população de alto risco.

Palavras-chave: segunda neoplasia primária, neoplasia da boca, neoplasia de cabeça e pescoço, endoscopia, narrow-band imaging

Abstract

Introduction: Oral and oropharyngeal cancer have high incidence in our country, being diagnosed at advanced stages, where survival is limited. In this sense is important to evaluate and improve methods aimed at early diagnosis, such as lugol's solution and toluidine, but both have limitations, and clinical evaluation, not always used in clinical practice, even in high risks population. The research of second primary tumor in high risks patients is a good way to evaluate new methods of earlier diagnosis of oral and oropharyngeal cancers. It's important to remember that the rate of second primary tumor varies between 1 to 40%. Recently, advent of endoscopes with the NBI feature (narrow band imaging) in endoscopy has demonstrated an increase in accuracy in cancer diagnosis, but the number of publications are still limited, with little experience in our midst.

Method: Cross-sectional, prospective, study of patients with oral carcinoma, pharynx and esophagus, untreated, in Cancer Hospital of Barretos, between January and August in 2010. Second primary tumor (SPT) in oral and oropharynx was searched using the association between clinical evaluation with white light endoscopy and NBI endoscopy. When lesions were presented it was biopsied and images digitalized. WHO pathologic classification was performed. The results of the both methods were compared regarding sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value and kappa test.

Results: We evaluated 144 patients, being the majority men (86.8%) with OSCC (oral squamous cell carcinomas) (44.4%), smokers (80.6%) and alcoholics (58.3%), clinical stage neoplasia III and IV (77.0%). We identified nine neoplastic lesions and 16 dysplasia lesions. Head and neck SPT rate was 6.3%, but the rate of premalignant lesions and malignant in oral cavity and oropharynx was 17.4% and 30.0% when the primary site was oral cavity, 25.0% for esophagus and 4.6% for oropharynx. NBI has allowed the identification of 44% of lesions compared to the more traditional testing. The sensitivity, specificity, accuracy, and kappa test for NBI in evaluating of neoplastic lesions were 96.0%, 92.7%, 96.1% and 0.87, respectively.

Conclusion: The use of NBI showed high sensitivity, specificity and accuracy, being a good method to evaluate the presence of premalignant and malignant lesions in the oral cavity and oropharynx when high-risk population is involved.

Key-words: endoscopy, narrow band imaging system, neoplasms of the mouth, head and neck neoplasms, diagnosis, second primary neoplasms.

Lista de Ilustrações

Revisão da literatura

Figura 1-	Estadiamento clínico do tumor de boca ao diagnóstico no Brasil e nos Estados Unidos	3
Figura 2-	Sistema convencional de vídeoendoscopia.....	12
Figura 3-	Visualização de detalhes da mucosa.....	12
Figura 4-	Rede vascular do epitélio escamo da mucosa da orofaringe e hipofaringe.....	13
Figura 5-	Carcinoma <i>in situ</i> de 5mm do seio piriforme esquerdo	13
Artigo		
Figura I-	Estadiamento clínico da neoplasia primária	27
Figura II-	Lesões visíveis pela luz branca e pelo NBI.....	29

Lista de Tabelas

Revisão da literatura

Tabela 1- Principais publicações utilizando o NBI em cabeça e pescoço..... 15

Artigo

Tabela I- Características da população avaliada..... 27

Tabela II- Características dos casos com lesões pré-malignas e malignas . 28

Tabela III- Avaliação dos testes diagnósticos em função do achado
histopatológico 30

Sumário

Agradecimentos	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Lista de ilustrações.....	vi
Lista de tabelas	vii
Revisão da literatura.....	1
Segunda neoplasia primária	4
Videoendoscopia: Técnica tradicional e NBI	9
Objetivos	16
Artigo para publicação	18
Conclusão	44
Referências	46
Anexos	57

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

O câncer de boca no Brasil tem uma incidência das mais altas do mundo (Brumini et al., 1982; Franco et al., 1989), estando entre os cinco tipos de cânceres mais frequentes que acometem o sexo masculino e entre os oito tipos mais comuns que atingem o sexo feminino, podendo ser considerado o câncer mais comum da região de cabeça e pescoço excluindo-se o câncer de pele. Acometem, principalmente, indivíduos do sexo masculino e acima de 50 anos. Mais de 90% dos casos constituem-se de carcinoma espinocelular (CEC) (Dedivitis et al., 2004).

Para o ano de 2010, foram estimados no Brasil, 14.160 casos de câncer da cavidade oral com a distribuição de um caso feminino para cada 2,3 casos masculinos. A incidência deste tumor é variável de região para região chegando a mais de 18 casos para 100 mil na região sul e menos de dois casos a cada 100 mil homens na região norte. Causa mortes da ordem de 6214 casos com 4.898 casos para homens e 1.316 para mulheres no ano de 2008 (INCA, 2010).

O hábito de fumar ou de ingerir bebidas alcoólicas e, principalmente, a associação destes fatores representam uma das principais causas do câncer de boca, sendo a elevação do risco proporcional ao aumento da utilização destas duas substâncias (Shah et al., 1976), fato também observado no câncer de orofaringe e esôfago (Batsakis, 1979; Elias et al., 1992; Schirmer et al., 1997; Tincani et al., 2000). Estudo realizado por Morita et al. sugere que a história familiar de câncer de cabeça e pescoço assim como o tabagismo pesado e o etilismo estão claramente definidos como fator de risco para a ocorrência de neoplasia associada ao trato aerodigestivo (Licciardello et al., 1989; Morita et al., 1994). Nos jovens com câncer de boca, a desordem genética ou imunodeficiência, possivelmente potencializa a ação destas substâncias (Lipkin et al., 1985; Son & kapp., 1985; Souza et al., 1996; Veek et al., 1992). Outros fatores como irritação crônica mecânica (prótese dentária mal adaptada, fraturas e ausência de elementos dentários) ou química (uso de enxaguatórios bucais) além da má higiene oral também têm sido relatados como possíveis fatores de risco para o câncer de boca (Jitomirski, 2000; Mascheberg et al., 1993).

O diagnóstico do câncer da cavidade oral não é difícil na forma sintomática no qual a dor, o sangramento, a ulceração e a disfagia encontram-se presentes, porém

estes representam a doença na forma avançada. O diagnóstico precoce visa à ressecção do tumor com mínima disfunção e elevada sobrevida sendo que a eritroplasia e a leucoplasia, frequentemente visíveis ao exame clínico, constituem as principais lesões relacionadas ao diagnóstico precoce do câncer oral (Mashberg, 1995). Tentativas de se aprimorar a acurácia do exame clínico foram realizadas utilizando-se a citologia esfoliativa, o azul de toluidina (Mashberg, 1995) ou o lugol (Muto et al., 2002), porém, o valor do rastreamento da cavidade oral não está provado. A realização do exame da cavidade oral de rotina é recomendada pelo NCI (Smith et al., 2011), devendo ser realizado por médicos ou dentistas, especialmente em população de alto risco (Epstein et al., 2008).

No Brasil, 14% dos tumores encontra-se em estágio clínico 0 e I (EC0, ECI) (INCA,2006). Nos Estados Unidos, a taxa de doença localizada é em torno de 34% (Jemal et al., 2010). O tumor da orofaringe tem como agravante ser oligossintomático no início, seja devido ao padrão de inervação sensitiva, dada pelo nervo glossofaríngeo, seja devido à superfície irregular da mucosa, em especial a das tonsilas palatinas, com suas criptas, onde um pequeno carcinoma pode ficar oculto ao exame clínico, ou ainda pelo padrão de inspeção do paciente nem sempre muito atento (Dedivitis et al., 1999) sendo um dos motivos pelo estágio avançado da doença ao diagnóstico. Outros fatores constituem conhecimentos e atitudes limitados sobre o câncer de boca, fato que leva o paciente a procurar os serviços de saúde em fase avançada de sua doença (Mauricio et al., 2009).

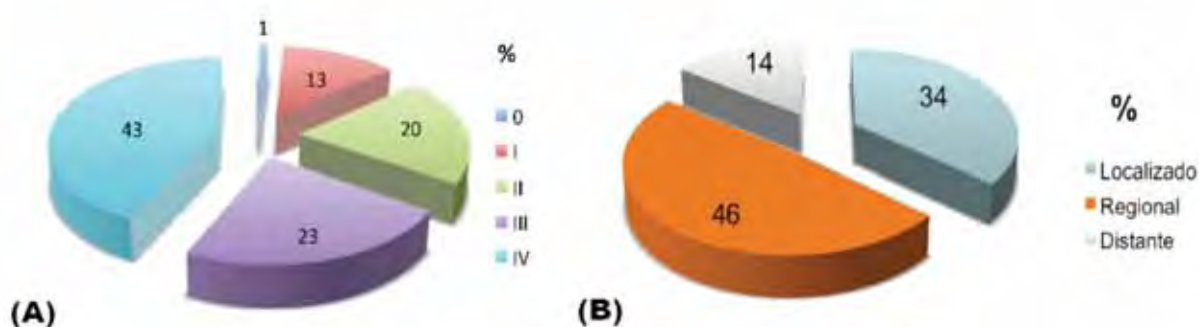


Figura 1. Estadiamento clínico do tumor de boca ao diagnóstico: (A) no Brasil (Inca, 2010) e (B) nos Estados Unidos (Jemal, 2010).

O tratamento destas neoplasias é complexo, de caráter multidisciplinar e multimodal. O tratamento cirúrgico constitui a principal forma de tratamento do câncer da cavidade oral, sendo a ressecção de toda a área tumoral, com margem de segurança adequada imperativa. O tratamento dos linfonodos cervicais é feito na evidência de metástase linfonodal ou em tumores de grande extensão (maiores de 4,0cm) e tumores profundos. A radioterapia é freqüentemente utilizada no tratamento loco regional de forma adjuvante (Newkirk & Holsinger, 2006).

As taxas de controle local e de sobrevida aumentaram com tratamentos loco regionais avançados nos últimos 30 anos, porém não mudaram de forma significativa recentemente (Franceschi et al., 1993). A taxa de cura para lesões até 4,0cm é da ordem de 80 a 90%, sendo que, na doença avançada, esta taxa de cura gira em torno de 30 a 60% (Newkirk & Holsinger, 2006).

SEGUNDA NEOPLASIA PRIMÁRIA

Theodor Billroth, há mais de 150 anos, foi o primeiro a sugerir que pacientes curados de um tumor poderiam, mais tarde, desenvolver um segundo tumor primário tendo esses pacientes ainda alto risco para desenvolver uma segunda neoplasia primária local ou a distância (metástases) (Billroth, 1879; Marchant et al., 1993). Com o aumento do diagnóstico precoce, a maior utilização de tratamento multidisciplinar, e a elevação do controle da doença, possibilitaram o crescente desenvolvimento de uma nova neoplasia. Desta forma, nos últimos 30 anos a ocorrência de segundo tumor primário no mesmo paciente deixou de ser acontecimento incomum, conseqüentemente os profissionais de saúde começaram a observar o desenvolvimento de novas neoplasias primárias denominadas de segundo tumor primário (STP) que têm frequência variável na literatura podendo ser de 1 a 40%. (Kawata et al., 2006; Marchetta et al., 1965; Muto et al., 2002; Vrabec, 1979). O desenvolvimento do STP é quase sempre fatal sugerindo que programas de quimioprevenção e *screening* deveriam ser avaliados para o câncer inicial de cabeça e pescoço e em pacientes de risco (Licciardello et al., 1989; Schwartz et al., 1994; Shaha et al., 1988).

Warren e Gates (Warren & Gates, 1932) definiram os critérios para se classificar um tumor como segundo primário. Teriam que apresentar as seguintes características:

- a) o tumor deve ser claramente maligno pelo exame histológico;
- b) cada tumor deve estar em posição geográfica distinta e não conectada por alterações de submucosa ou intraepiteliais e;
- c) deve ser excluída a possibilidade de metástase.

Panosetti et al. avaliando em 796 pacientes portadores do trato aerodigestivo superior com seguimento de 19 anos, dividiu sua casuística em dois grupos. Seiscentos e oitenta e sete pacientes foram analisados retrospectivamente e 109 pacientes foram estudados prospectivamente com pan-endoscopia. A STP foi encontrada em 76 pacientes, sendo 33 pacientes com tumor sincrônico e 43 com tumor metacrônico. No braço dos pacientes analisados prospectivamente a incidência de STP foi mais frequente (13,7%) contra o grupo retrospectivo (8,8%). Tumores sincrônicos foram mais freqüentes no estudo prospectivo (8,2%) comparado com a análise do retrospectivo (3,4%), porém a sobrevida para pacientes com câncer sincrônico foi menor (18%), quando comparado aos com câncer metacrônico (41%) (Panosetti et al., 1990).

Estudo da RTOG avaliando STP em cabeça e pescoço, com 928 pacientes mostrou que o aumento estimado da incidência de STP, em pacientes tratados com radioterapia aos 3 anos, foi de 10%, aos 5 anos foi de 15% e aos 8 anos com 23% (Cooper et al., 1989). Savary et al. avaliando 2.970 pacientes, encontraram 180 pacientes (16,5%) com tumores malignos sincrônicos ou metacrônicos múltiplos. Os mesmos autores se referem a um risco cumulativo em cinco anos para um segundo tumor de 32% nos pacientes alcoólatras e tabagistas pesados. O risco cumulativo em cinco anos para um terceiro tumor é de 55% para os pacientes que já tiveram dois tumores. Concluíram ainda que o risco cumulativo em cinco anos de desenvolver a segunda neoplasia em pacientes com tumores aerodigestivos é três vezes maior do que os não expostos (Savary et al., 1991).

Slaughter et al. apresentaram o conceito de *field cancerization* para tentar explicar a presença de múltiplas lesões primárias. De acordo com este conceito, o uso prolongado e intenso de certos agentes (álcool, tabaco, entre outros) produz efeito carcinogênico na superfície de contato, em que o epitélio pré-condicionado é ativado

de forma difusa permitindo que múltiplos grupos celulares iniciem processo de transformação maligna irreversível. (Scherübl et al., 2008; Slaughter et al., 1953).

O risco de aparecimento de um STP nas vias aerodigestivas superiores é aproximadamente 10,7 vezes maior do que em outras regiões do corpo na população em geral, sendo os fatores de risco comuns o consumo de álcool e o tabagismo. Batsakis observando que dos cinco pacientes com tumor inicial em cavidade oral que desenvolveram segundo tumor primário, três foram novamente em cavidade oral e um em esôfago (Batsakis, 1979). Em adição, pacientes com câncer de esôfago têm particularmente alto risco para câncer de cabeça e pescoço pós-esofagectomia (Matsubara et al., 2003).

O carcinoma espinocelular da cabeça e pescoço pode ser complicado por um STP no esôfago, pulmão e na própria cabeça e pescoço em 10% a 40% dos pacientes (Ina et al., 1994; Paraf et al., 1992; Savary & Monnier, 1991). Devidivitis et al. em nosso meio, avaliando 232 pacientes portadores de tumores de cabeça e pescoço observou STP em 11,2% dos pacientes sendo os principais sítios de STP a cavidade oral e orofaringe. No trabalho realizado por Jones et al. com 3.436 pacientes cujo tumor inicial era um carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, 274 (9,1%) desenvolveu-se segundo tumor primário em seguimento prospectivo de 372 meses. O tempo médio para surgimento do segundo tumor foi de 36 meses e o sítio mais frequente foi o pulmão (34%) (Jones et al., 1995). A pan-endoscopia pode identificar uma segunda neoplasia primaria de 9%-14% nestes pacientes. Os casos de cânceres metacrônicos ocorrem na maioria das vezes no esôfago e pulmão, entretanto segundo câncer metacrônico é mais comum na cabeça e pescoço como lesão oculta. Para subgrupos de alto risco, uma segunda neoplasia ocorre em 4% dos casos por ano. Em câncer de soalho de boca a mortalidade excede 5%-6% por ano (Licciardello et al., 1989) sendo os sobreviventes de alto risco para o desenvolvimento para STP.

Guardiola et al., em estudo com tumores sincrônicos de esôfago, encontraram de 0 à 7,4% de casos (Guardiola et al., 1996). Tam-Lin et al. observaram lesões esofágicas sincrônicas relacionadas com outras neoplasias em 3% para casos de câncer de boca, 31% para casos de câncer da orofaringe, 17% para casos de câncer da hipofaringe, 13% para casos de câncer da laringe e 50% para casos de câncer de esôfago cervical (neoplasia multicêntrica) (Chow et al., 2009). Elias et al. avaliando 181 pacientes submetidos à cirurgia por carcinoma epidermóide do esôfago,

encontraram 56% (102 pacientes) com neoplasias associadas, dos quais 50% eram de tumores de cabeça e pescoço (Elias et al., 1992,). Schirmer et al., em nosso meio, avaliando 261 pacientes portadores de câncer de observaram 7,3% de STP, sendo os principais sítios a árvore respiratória (53,8%), seguido da cavidade oral e da orofaringe (23%) e laringe (23%) (Schirmer et al., 1997).

O câncer de pulmão do tipo carcinoma espinocelular também é outro tumor bastante conhecido pela sincronicidade com tumores de esôfago e mesmo assim não há confirmação do benefício da tríplice endoscopia (Benninger et al., 2001; Shah et al., 1976). Nos Estados Unidos, a prática da tríplice endoscopia é regionalizada, o que reflete o valor incerto do procedimento e da percepção do médico, fato também confirmado por Deleyiannis e Weymuller (Deleyiannis et al., 1997; Deleyiannis & Weymuller, 1998).

Marchant et al. demonstraram, em trabalho publicado no *American Journal of Otolaryngology*, que o *follow up* dos pacientes com carcinoma da cabeça e pescoço realizado, nos EUA, pelos médicos da especialidade é incompleto. A maioria dos especialistas consultados realiza, no seguimento desses pacientes, apenas o exame direto da lesão primária já tratada e RX de tórax (Marchant et al., 1993). No Brasil, Tincani e cols. preconizam a realização na busca ativa do segundo tumor primário com achado de 8,3% de lesões esofágicas em pacientes com carcinoma de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe (Tincani et al., 2000). Toneto, no Rio Grande do Sul, encontrou 16,3% carcinomas espinocelular e 2,3% de área de displasia (2,3%) como STP (Toneto, 1998).

Jones et al. observaram que a presença de STP não influenciou a sobrevida. Sofreram interferência nestes casos, a idade avançada, o estado nodal, sítio da lesão primária (melhor em laringe e cavidade oral, pior em faringe) e a presença de segundo tumor primário fora da região da cabeça e pescoço (Jones et al., 1995). Por outro lado, em nosso meio, pacientes com STP apresentam pior sobrevida (Dedivitis et al., 2004), porém não se realizou avaliação pormenorizada da sobrevida. Priante et al. em série retrospectiva de pacientes com CEC das vias aerodigestivas, observaram que 65,9% de STP ocorreu nos primeiros 4 anos. A sobrevida do STP foi superior nos casos submetidos a tratamento radical (43,5 x 8,1 meses), sendo superior nos casos com estágio clínico menos avançado, bem como dependente da localização da STP (Priante et al, 2010).

Atualmente, o exame físico com luz branca é o método *gold standart* para o exame do paciente com neoplasia da parte superior do trato aerodigestivo (TGS) bem como para o exame do paciente de alto risco para neoplasia desta topografia. O problema principal consiste em definir qual a melhor metodologia de pesquisa de um segundo tumor primário aerodigestivo, bem como o impacto deste diagnóstico e tratamento na sobrevida global e livre de doença. Dentre as medidas existentes, há a possibilidade da endoscopia tríplice, porém atualmente não há consenso em relação à melhor metodologia a ser empregada.

Assim, é desejável a avaliação de métodos alternativos, metodologicamente simples, baratos, e isentos de complicações. Os grupos de pacientes mais beneficiados seriam os de alto risco para o desenvolvimento de neoplasia do TGS, pois foram expostos às mesmas substâncias cancerígenas podendo coexistir com um segundo tumor primário no TGS (Warren & Gates, 1932). Uma vez que não há na literatura consenso sobre a realização da busca ativa para pesquisa do segundo tumor primário, a concomitância dos tumores muitas vezes é localizada na cabeça e pescoço, esôfago ou pulmão podem passar despercebidos. Estes segundos tumores primários podem estar presentes de forma de tumores sincrônicos ou metacrônicos. Para a detecção mais precisa destas neoplasias é utilizada a chamada tríplice endoscopia ou pan-endoscopia (laringoscopia, broncoscopia e esofagoscopia). Entretanto os valores destes procedimentos não estão validados, mesmo que para os tumores metacrônicos possam contribuir para uma maior sobrevida, a endoscopia intensiva ainda não tem sido verificada como efetiva (Dhooge et al., 1998; Petit et al., 1997). Estudos epidemiológicos têm falhado em mostrar benefício da tríplice endoscopia na sobrevida destes pacientes (Deleyiannis & Weymuller, 1998).

Atualmente, discute-se a realização de pan-endoscopia na avaliação de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Haughey et al. em revisão de 24 estudos sobre tumor segundo primário de cabeça e pescoço, mais sua própria série retrospectiva com 5.246 pacientes, demonstraram que estudos prospectivos com pan-endoscopia tiveram rendimento 2,5 vezes maior que os estudos retrospectivos em que a pan-endoscopia não foi utilizada de rotina (Haughey et al., 1992).

VIDEOENDOSCOPIA: TÉCNICA TRADICIONAL E NBI

No início do século XXI, a procura de novas tecnologias, o sistema de endoscopia de alta definição, foi desenvolvida. A endoscopia convencional pode ser obtida por um ou dois sistemas: vermelho-verde-azul (RGB) seqüencial videoendoscopia e coloração com carga acoplada (CCD) videoendoscopia (Bosco et al., 2003). No sistema vermelho-verde-azul (RGB), a luz provida pelo xenônio é filtrada através de uma rotação do filtro de banda vermelho-verde-azul, localizado entre a lâmpada e o guia de luz do endoscópico para obter o comprimento de onda vermelho-verde-azul (RGB), que é dado pelo efeito estrófico. Depois da iluminação do tecido, as imagens refletidas pelo vermelho-verde-azul são sequencialmente capturadas pela coloração com carga acoplada (CCD) na ponta do endoscópico e transmitida para o processador de vídeo. As três imagens são alimentadas para fonte de feixe de elétrons dentro do tubo de raios catódicos que ilumina vermelho-verde-azul para o monitor, para criar a imagem final em cor natural. Esse sistema usa um conjunto de luz com espectro de onda de luz branca (400-700 nm) para a iluminação do tecido. A iluminação com faixa de onda de luz branca convencional foi designada para simular a luz do dia e permitir ao endoscopista examinar o tecido com cor natural, detalhando as particularidades do aspecto como a microvasculatura da mucosa de forma limitada, caso que é contornado quando se aplica o recurso da NBI, que torna possível e fácil a identificação dos aspectos do tecido, especificamente a microvasculatura, devido ao comprimento de onda da luz nesta nova condição.

Em 2006, foi agregada a tecnologia digital de imagem nos aparelhos para captar imagens de lesões minúsculas em membranas da mucosa. A esta tecnologia foi adicionada uma nova que conseguia melhorar opticamente a visibilidade dos vasos capilares e de outras estruturas nas membranas da mucosa como suporte à detecção precoce e tratamento de doenças como o câncer. Foi o início da tecnologia com recurso da NBI. A *Narrow Band Imaging* (NBI), proposto por Gono e cols. utiliza a técnica de restrição de banda estreita com filtros ópticos para restringir o feixe de luz branca para comprimentos de onda curtos, dando, desta forma, a origem em inglês do nome da tecnologia, abrindo caminho para uma nova era de diagnóstico endoscópico (Gono et al., 2003; Gono et al., 2004). Esta tecnologia utiliza um comprimento de onda curto que é absorvido pelo grupo heme da hemoglobina facilitando a

visualização do sangue, no caso, dos vasos sanguíneos que estão mais superficialmente na mucosa associados à pouca penetração da luz (420nm – 550 nm) pela sua propriedade física.

O princípio desta tecnologia foi baseado através de modelos matemáticos, principalmente nos princípios de coeficientes da absorção da luz, do espalhamento e da anisotropia de Henyey-Greensten. O coeficiente da absorção da luz tem como propriedade absorver a luz de maneira parcial ou total. O coeficiente de espalhamento é a capacidade que uma partícula tem de desviar a luz, variando de acordo com o tamanho da partícula. A anisotropia de Henyey-Greensten foi definida, genericamente, como a nova direção de ângulo da luz (fóton) após a colisão com tecido (Binzoni et al., 2006).

A mucosa da boca ou mesmo do trato gastrointestinal tem estruturas vasculares distintas nas suas várias camadas. Da mucosa para a submucosa, os vasos sanguíneos aumentam de calibre. Na formação da neoplasia esta tem como uma de suas características a formação de vasos sanguíneos que é justamente onde o comprimento de onda curto (420nm – 550 nm) é absorvido tendo seu maior valor na identificação de lesões precoces, mostrado no exame na cor marrom escuro, em destaque com o tecido com vascularização normal.

NBI foi desenvolvido, primariamente, para enfatizar a microvasculatura e para identificar alterações vasculares que indicam condições patológicas, notadamente na fase na qual as lesões são precoces (Muto et al., 2004). A tecnologia consiste em ter um elo restrito de filtros em frente a uma fonte de luz branca para obter iluminação de um específico comprimento de onda. Estes específicos comprimentos de onda contrastam grandemente as estruturas vasculares e a mucosa ao redor (Gono et al., 2003; Gono et al., 2004; Kuznetsov et al., 2006; Muto et al., 2005; Yoshida et al., 2004).

A seleção dos filtros pela NBI com espectro azul (comprimento de onda curto) permite no tecido uma penetração rasa em virtude do seu comprimento de onda, ficando limitado à mucosa, quando comparado a filtros que permitem maior penetração como, por exemplo, o espectro de luz vermelho. Além disso, o comprimento de onda com espectro azul corresponde ao pico principal de absorção do espectro da hemoglobina, cerca de 415 nm. Estruturas com alta quantidade de hemoglobina (ex: vasos sanguíneos) absorvem a luz com 415 nm e deste modo

aparecem escuras e proporcionam um completo contraste ao redor da mucosa brilhante que reflete a luz. O comprimento de luz verde (540nm) causa uma penetração mais profunda que corresponde ao pico de absorção secundária da hemoglobina. Capilares na camada superficial da mucosa são enfatizados pelo comprimento de onda 415nm e são mostrados em marrom, considerando que os vasos mais profundos da mucosa e submucosa são visíveis pelo comprimento de onda 540nm e são mostrados em cendrado.

Mais recentemente, estudos têm mostrado vantagens ainda maiores na associação da NBI com magnificação da imagem facilitando um diagnóstico mais acurado no diagnóstico de lesões precoces por meio da observação da arquitetura vascular em particular as alças capilares intrapapilares (IPCL) e ainda predizer a profundidade da lesão (Kato et al., 2005; Muto et al., 2005). Nas lesões neoplásicas, a IPCL são modificadas por sinuosidade, dilatação e irregularidade do calibre dos vasos que podem ser diferenciados do normal (Inoue et al., 2007).

A limitação de banda de imagem (*Narrow band imaging-NBI*) é em tempo real, uma imagem endoscópica para melhorar a visualização das imagens da rede vascular e da textura da mucosa num esforço para melhorar a caracterização, a diferenciação e o diagnóstico (Figura 2). Esta técnica fornece um melhor contraste para as superfícies das estruturas. A visualização mais detalhada dos aspectos da mucosa com NBI é alcançada pela observação da transmissão da luz na seleção do comprimento de onda (ou cores) devido à interação das estruturas do tecido em particular com a luz e dependência do comprimento de onda. A transmissão de luz seletiva é realizada por luz branca sobre filtro óptico na NBI. As Figuras 3, 4 e 5 mostram a visão endoscópica normal e a visão pela NBI.

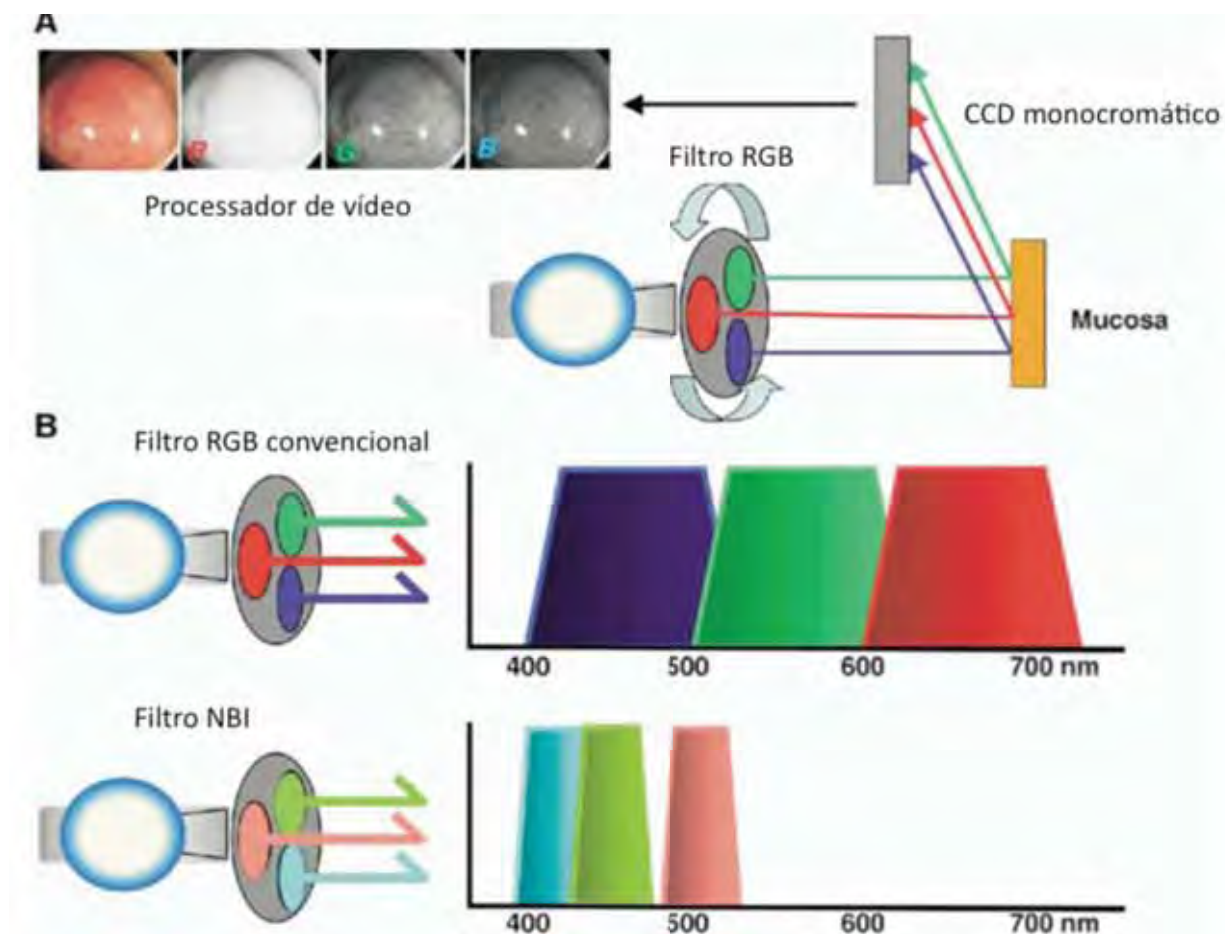


Figura 2. Sistema convencional de videoendoscopia com o método de iluminação de seqüência RGB e o sistema NBI. (A) sistema convencional com luz de *xenon* (branca) e disco de rotação com 3 filtros ópticos RGB. O disco giratório e CCD (*charge-coupled device*) são sincronizados, e 3 bandas de imagens são geradas sequencialmente. A cor das imagens podem ser sintetizadas usando-se 3 bandas de imagens pelo processador de vídeo (CCD). A NBI é um novo sistema usando filtro limitador de bandas ao invés do convencional pelo vídeo processador RGB com filtro de luz amplo. Os comprimentos de onda dado pelos filtros na NBI são: 415, 445 e 550nm (Muto et al, 2005).

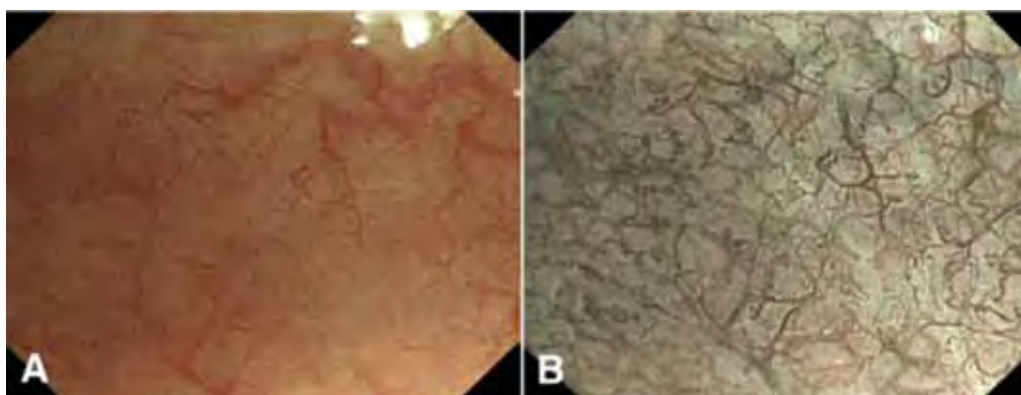


Figura 3. Visualização de detalhes da mucosa. (A) imagem convencional. (B) Imagem da mucosa normal pela NBI (ASGE, 2008)

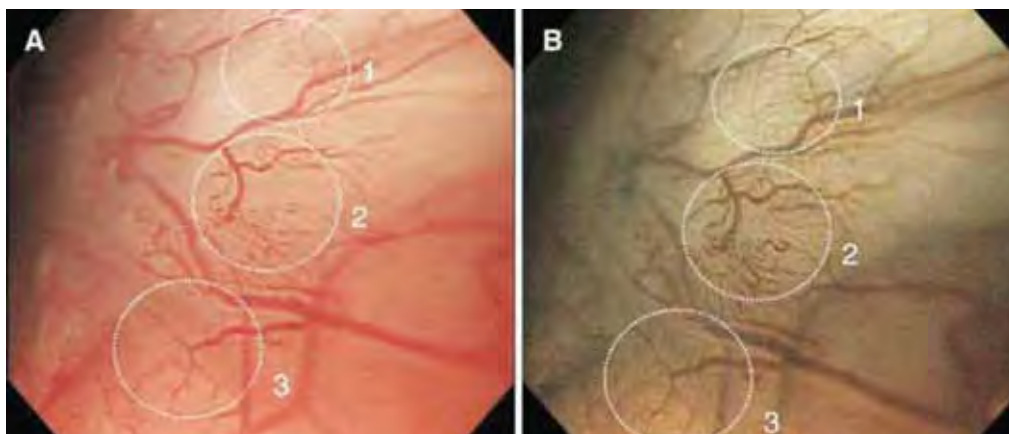


Figura 4. Rede vascular do epitélio escamoso da mucosa da orofaringe e hipofaringe. (A) imagem convencional. (B) Imagem pela NBI. Fina rede microvascular pode ser facilmente identificada, quando comparada em cada círculo pontilhado. (Muto et al, 2005).

Muto and cols. publicaram o primeiro trabalho mostrando o benefício em pacientes portadores de lesão da cabeça e pescoço com achado de 34 lesões superficiais em 18 pacientes (Muto et al., 2004).

Watanabe et al., utilizando a NBI, publicaram pela primeira vez a detecção do carcinoma *in situ* na faringe por laringoscopia em 217 pacientes portadores de neoplasia de esôfago. Seis lesões foram identificadas sendo uma na orofaringe e cinco na hipofaringe pelo auxílio da NBI. Destas lesões, quatro eram dificilmente reconhecidas à luz branca (Watanabe et al., 2006).

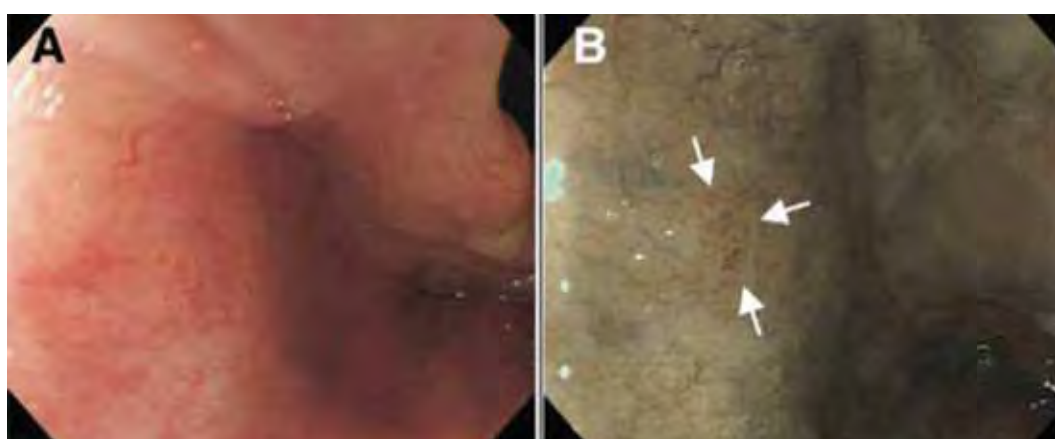


Figura 5. Carcinoma *in situ* menor que 5mm no seio piriforme esquerdo. (A) Imagem convencional. Dificuldade de identificar a lesão. (B) Imagem pela NBI (seta com fino pontilhado marrom) (Muto et al, 2005).

A recente introdução da NBI na região da cabeça e pescoço permitiu a detecção do carcinoma espinocelular *in situ* (CIS) e estágio clínico I (EC I) facilitando e aumentando o diagnóstico, a sensibilidade e a acurácia no diagnóstico dessas lesões da cabeça e pescoço (Katada et al., 2007 ; Katada et al., 2010; Lee et al., 2010; Muto et al., 2004; Piazza et al., 2010; Ugumori et al., 2009).

Em estudos não controlados, a interpretação das imagens com NBI alcançam de 94% a 100% de sensibilidade e 76% a 99% de especificidade na identificação de lesões displásicas de alto grau ou câncer precoce (Kara et al., 2006; Sharma et al., 2006). Lee YC et al. mostram que, para casos de tumor de esôfago precoce e esofagite, a análise padrão dessas lesões com a associação à NBI mostrou ser facilmente reproduzível e superior na análise das lesões com luz branca isolada (Lee et al., 2007).

Lin et al., avaliando 206 pacientes portadores de CEC de cabeça e pescoço, submetidos à radioterapia prévia, utilizando a luz branca e/ou NBI, observaram 68 lesões sendo que, em 62, foram confirmados para carcinoma. As taxas de detecção com luz branca e NBI foram 100% e 97% para lesões bucais, 69% e 100% para as lesões da orofaringe, e 39% e 100% para lesões de hipofaringe, respectivamente. Não foi encontrada diferença entre os dois modos que dizem respeito à detecção visível para os tumores T1 a T4. No entanto, o modo da NBI foi significativamente melhor do que o modo de luz branca para a detecção de carcinoma *in situ* (Lin et al., 2010).

Piazza et al. realizam estudo prospectivo de 96 pacientes portadores de CEC da cavidade oral e orofaringe, utilizando a televisão de alta definição (HDTV) com luz branca e NBI. Em um grupo de 35 pacientes, realizou-se exame pré e intra-operatório com e no outro, de 61 pacientes já submetidos a tratamento prévio 14/35 (40%) pacientes acharam alterações com o uso da NBI, e 12/61 (20%) acharam alterações à NBI. A sensibilidade, a especificidade e a acurácia da luz branca/HDTV foi de 51%, 100% e 68% e da NBI foi de 96%, 100% e 97%, respectivamente, mostrando que a NBI apresenta uma acurácia superior ao método tradicional, com o uso da HDTV (Piazza et al 2010).

Muto et al., em estudo multicêntrico, randomizado, controlado com 320 pacientes divididos com 162 pacientes na qual foram examinados primeiramente estes com luz branca e após NBI e 158 pacientes que foram examinados

primeiramente com NBI e após luz branca. A sensibilidade foi de 100% para NBI contra 97,2% para luz branca respectivamente para casos de cabeça e pescoço e esôfago. A acurácia foi de 86,7% e 88,9% nestas regiões respectivamente. A sensibilidade e a acurácia foram significativamente maiores usando a NBI seguido da luz branca em ambas regiões (Muto et al., 2010).

A Tabela 1 mostra o resumo das principais publicações utilizando a NBI, principalmente na área de cabeça e pescoço.

Tabela 1: Principais publicações utilizando o NBI em cabeça e pescoço

Autor	Ano	n	S(%)	E(%)	Acurácia	Local
Sharma	2006	51	100	98,7	-	Esôfago
Kara	2006	-	94	76		Esôfago
Watanabe	2008	667	97,7	98,9	98,8	Esôfago
Muto	2010	320	100	-	86,7	CP
Lin	2010	206	-	-	97 Boca 100 OF	CP
Lee	2010	69	100	40	86,7	CP

S=Sensibilidade, E=Especificidade, CP=cabeça e Pescoço, OF=orofaringe

O custo do equipamento, a necessidade de treinamento prévio, o aparecimento de resultados estimuladores somente no ano de 2010, tem limitado a difusão deste método em nosso meio. Desta forma, faltam estudos brasileiros que avaliem, em nossa população, a eficácia da NBI na cavidade oral, principalmente em população de alto risco.

OBJETIVO

OBJETIVO

Pesquisar a presença de segunda neoplasia primária e lesões pré-neoplásicas na boca e/ou orofaringe em pacientes portadores de carcinoma espinocelular da boca, da orofaringe e do esôfago, comparando os ao exame físico tradicional com endoscopia de luz branca e com a tecnologia do estreitamento de bandas por imagem (*narrow-band imaging*).

ARTIGO PARA PUBLICAÇÃO

PESQUISA DE LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS E DE SEGUNDA NEOPLASIA PRIMÁRIA EM BOCA E OROFARINGE ATRAVÉS DA TÉCNICA DE *NARROW BAND IMAGING* (NBI)

Domingos Boldrini Jr (1,2,3)

André Lopes Carvalho (2)

Emiliano de Carvalho Almodova (3)

Aline Costa Mafra (4)

Cristovam Scapulateno Neto (5)

René Aloisio da Costa Vieira (1)

- (1) Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento – Biotecnologia Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.
- (2) Departamento de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos
- (3) Departamento de Endoscopia do Hospital de Câncer de Barretos
- (4) Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos
- (5) Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer de Barretos

Resumo

Introdução: O câncer de boca e orofaringe apresenta incidência elevada em nosso meio, sendo o diagnóstico realizado em estágio avançado, na qual a sobrevida é limitada. Nesse sentido faz-se importante avaliar e aprimorar métodos que visem ao diagnóstico precoce dessas lesões. O uso do lugol ou do azul de toluidina tem limitações e o exame clínico de rotina não é realizado rotineiramente na prática clínica, mesmo em populações de alto risco. A pesquisa segundo tumor primário (STP) em pacientes de risco constitui um bom modelo na avaliação de novas metodologias de diagnóstico precoce do câncer de boca e orofaringe, sendo que a taxa de segunda neoplasia primária varia de 1 a 40%. Recentemente, o aparecimento de endoscópios com o recurso da NBI (*narrow band imaging*), tem demonstrado uma elevação na acurácia do diagnóstico de lesões neoplásicas, porém o número de trabalhos é limitado, havendo pouca experiência em nosso meio.

Método: Estudo prospectivo de pacientes portadores de carcinoma espinocelular de boca, orofaringe e esôfago, sem tratamento prévio, atendidos no Hospital de Câncer de Barretos no período de janeiro a agosto de 2010. Procurou-se avaliar a pesquisa de lesão pré-neoplásica e de segunda neoplasia primária na boca e orofaringe utilizando-se o exame físico, associado à endoscopia com luz branca e à endoscopia com o recurso da NBI. As lesões visualizadas foram biopsiadas e as imagens digitalizadas. Utilizou-se a classificação patológica de WHO. Procurou-se avaliar a sensibilidade, a especificidade, a acurácia, os valores preditivos positivos e negativos e o teste kappa da técnica da NBI em relação à técnica tradicional avaliando as lesões pré-neoplásicas e neoplásicas.

Resultados: Foram avaliados 144 pacientes, sendo a maioria homens (86,8%), portadores de CEC de boca (44,4%), fumantes (80,6%) e etilistas (58,3%), com tumores em estágio III e IV (77,0%). Foram identificadas 9 lesões malignas, e 16 lesões displásicas. A taxa de STP na boca e orofaringe foi de 6,3%, porém a taxa de lesões pré-neoplásicas e STP na cavidade oral e orofaringe foi de 17,4%. Dos casos de tumor de boca, 30% possuíam lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, sendo 25,0% nos pacientes com tumor de esôfago e 4,6% nos tumores de orofaringe. A NBI permitiu a identificação de 44% de lesões a mais em relação ao exame tradicional. A sensibilidade, especificidade, acurácia, e kappa para a NBI na avaliação destas lesões foram de 96,0%, 92,7%, 96,1% e 0,87, respectivamente.

Conclusões: A NBI mostrou-se de elevada sensibilidade, especificidade e acurácia, sendo um bom método para avaliar a presença de lesão pré-maligna e maligna na boca e orofaringe em população de alto risco.

Palavras-chave: Endoscopia; *Narrow band imaging*; Neoplasia da boca; Neoplasia de cabeça e pescoço; Segunda neoplasia primária

Abstract

Introduction: Oral and oropharyngeal cancer have high incidence in our country, being diagnosed at advanced stages, where survival is limited. In this sense is important to evaluate and improve methods aimed at early diagnosis, such as lugol's solution and toluidine, but both have limitations, and clinical evaluation, not always used in clinical practice, even in high risks population. The research of second primary

tumor in high risks patients is a good way to evaluate new methods of earlier diagnosis of oral and oropharyngeal cancers. It's important to remember that the rate of second primary tumor varies between 1 to 40%. Recently, advent of endoscopes with the NBI feature (narrow band imaging) in endoscopy has demonstrated an increase in accuracy in cancer diagnosis, but the number of publications are still limited, with little experience in our midst.

Method: Cross-sectional, prospective study of patients with oral carcinoma, pharynx and esophagus, untreated, in Cancer Hospital of Barretos, between January and August in 2010. Second primary tumor (SPT) in oral and oropharynx was searched using the association between clinical evaluation with white light endoscopy and NBI endoscopy. When lesions were presented it was biopsied and images digitalized. WHO pathologic classification was performed. The results of the both methods were compared regarding sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value and kappa test.

Results: We evaluated 144 patients, being the majority men (86.8%) with OSCC (oral squamous cell carcinomas) (44.4%), smokers (80.6%) and alcoholics (58.3%), clinical stage neoplasia III and IV (77.0%). We identified nine neoplastic lesions and 16 dysplasia lesions. Head and neck SPT rate was 6.3%, but the rate of premalignant lesions and malignant in oral cavity and oropharynx was 17.4% and 30.0% when the primary site was oral cavity, 25.0% for esophagus and 4.6% for oropharynx. NBI has allowed the identification of 44% of lesions compared to the more traditional testing. The sensitivity, specificity, accuracy, and kappa test for NBI in evaluating of neoplastic lesions were 96.0%, 92.7%, 96.1% and 0.87, respectively.

Conclusion: The use of NBI showed high sensitivity, specificity and accuracy, being a good method to evaluate the presence of premalignant and malignant lesions in the oral cavity and oropharynx when high-risk population is involved.

Key-words: endoscopy, narrow band imaging system, neoplasms of the mouth, head and neck neoplasms, diagnosis, second primary neoplasms.

INTRODUÇÃO

O câncer de cabeça e pescoço, no Brasil, é representado na sua imensa maioria por neoplasias epiteliais que acometem as vias aerodigestivas superiores, sendo que mais de 90% dos casos constituem-se do carcinoma espinocelular (CEC) [1]. Acometem principalmente indivíduos do sexo masculino e acima de 50 anos. O câncer de boca, apresenta uma das incidências das mais altas do mundo [2,3,4], estando entre os cinco tipos de câncer mais freqüentes que acometem o sexo masculino e entre os oito tipos mais comuns que atingem o sexo feminino. Estão relacionados assim como no câncer de esôfago e pulmão, principalmente ao tabagismo e ao etilismo [5,6,7,8,9].

O diagnóstico do câncer da cavidade oral não é difícil de ser realizado quando na forma sintomática, na qual a doença se encontra frequentemente na fase avançada. O diagnóstico precoce visa ressecção do tumor, com mínima disfunção e elevada sobrevida, sendo que a eritroplasia e a leucoplasia, frequentemente visíveis ao exame clínico, constituem as principais lesões relacionadas ao diagnóstico precoce do câncer oral [10]. Tentativas de se aprimorar a acurácia do exame clínico foram realizadas utilizando-se a citologia esfoliativa, o azul de toluidina [10] ou o lugol [11], porém, o valor do rastreamento da cavidade oral não está provado. A realização do exame da cavidade oral de rotina é recomendada pelo NCI [12], devendo ser realizado especialmente em população de alto risco [13].

O tratamento destas neoplasias é complexo, de caráter multidisciplinar e multimodal. O tratamento cirúrgico constitui o principal tratamento do câncer da cavidade oral, sendo a radioterapia freqüentemente utilizada no tratamento loco-regional [8,14]. As taxas de controle loco-regional e cura são inversamente proporcionais ao estágio clínico ao diagnóstico [8,15], fato que necessita melhorar, visto que, no Brasil é encontrado 14% dos tumores estágio 0 e I (EC0 e EC I) [16], e nos Estados unidos a taxa de doença localizada é de 34% [17]. Desta forma, urgencia-se a necessidade de aprimorar as taxas de diagnóstico precoce do câncer de boca.

Com a elevação dos índices de cura e dos métodos diagnósticos, observou-se o aparecimento de STP [18,19]. A ocorrência desse fato deixou de ser acontecimento

incomum, sendo que, atualmente, esta taxa ocorre na ordem de 1 a 16% [11,20,21,22], chegando até a 40% [23]. Atualmente, considera-se um STP [24], quando além da confirmação histológica, ausência de metástase, o tumor encontra-se em posição geográfica distinta e não conectada por alterações da submucosa ou intraepiteliais. Ao se observar-se a presença de múltiplos tumores primários, com fatores de risco semelhante, desenvolveu-se o conceito de *field cancerization* [25], ocorrendo principalmente nas vias aerodigestivas superiores [5].

Devido à sua freqüência à presença de fatores de risco em ordinários, o câncer das vias aerodigestivas superiores (TGS) constituem um dos principais locais para pesquisa de STP, sendo o câncer de boca e orofaringe, devido à sua facilidade de avaliação, um ótimo local para pesquisa de STP devido à incidência de neoplasia nessa topografia e à avaliação de novas metodologias não invasivas diagnósticas.

A *Narrow Band Imaging* (NBI), proposta por Gono e cols [26,27] foi inicialmente utilizada na cavidade oral em 2006, mostrando-se superior à endoscopia convencional. A experiência somente elevou-se no ano de 2010, quando surgiram publicações utilizando a NBI na cavidade oral e orofaringe, visando à pesquisa de STP, sendo observados achados promissores [20,28,29,30,31,32]. Porém o número de publicações ainda é pequeno e não se observa experiência em população brasileira, fato que torna o tema de particular interesse.

MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo prospectivo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Câncer de Barretos (HCB), número 411/2010 (Anexo I), de pacientes portadores de diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular (CEC), sem tratamento prévio, das topografias, boca, orofaringe e esôfago no HCB da Fundação Pio XII, independente do estágio clínico do paciente, e atendidos no período de janeiro a agosto de 2010. Todos os pacientes assinaram termo de Consentimento livre e esclarecido (Anexo II).

Considerou-se segunda neoplasia primária pelos critérios de Warren & Gates [24], e os tumores foram histologicamente confirmados como malignos ou pré neoplásicos. Pelos critérios foram incluídos pacientes quando o tumor encontrava-se em posição geográfica distinta do tumor primário e não conectada por alterações de

submucosa ou intra-epiteliais, sendo os tumores metastáticos excluídos. Também foram excluídos todos os pacientes com dificuldade de abertura bucal, trismo, ou situação que impedia a completa visualização adequada de toda a cavidade oral e a da orofaringe, ou pacientes que não desejaram participar do estudo.

Aos pacientes que aceitaram participar do estudo, realizou-se o exame de inspeção da cavidade oral e orofaringe através da luz branca, e através da endoscopia. No setor de endoscopia, utilizou-se o endoscópio da *Olympus Medical System*, EXERA II CV-180, Tokio, Japan, no qual utilizou-se a luz branca, seguida da azul com comprimento de onda (415nm), recurso da NBI. Com o paciente na sentado a fim de obter a melhor visualização anatômica e a comodidade para o paciente, realizou-se exame detalhado de todas as sub-regiões anatômicas da boca como: mucosa oral (mucosa do lábio inferior e superior, mucosa da bochecha, áreas retromolares, sulcos buco-alveolares, superior e inferior (vestíbulo bucal), gengiva, alvéolo superior e inferior, palato duro, língua e soalho da boca; orofaringe: parede anterior (base da língua, valéculas), parede lateral (amígdalas, fossas amigdalíanas e pilares amigdalíanos), parede posterior, parede superior (superfície inferior do palato mole, úvula). Caso, além da lesão primária, houvesse alguma alteração proceder-se-ia uma biópsia local para confirmar ou excluir a presença de uma segunda neoplasia ou mesmo lesão pré neoplásica.

Fotografou-se cada uma das áreas com luz branca e com luz azul, sendo que todos os pacientes foram avaliados por um único observador (DBJr), cirurgião de cabeça e pescoço, e com experiência preliminar em endoscopia oral e NBI.

Posteriormente, estas fotos foram analisadas uma a uma, em comparando-as entre si, procurando diferença na anatomia local e/ou área de reforço vascular, elevação da extensão da doença pré existente, multicentricidade e multifocalidade. No caso de se encontrar lesão suspeita na análise das fotos, o paciente era reconvocado para novo exame e biópsia, se necessário.

A avaliação histológica foi baseada na classificação internacional WHO, sendo considerada não neoplasia (inflamação, hiperplasia epitelial e úlcera), displasia (lesão de baixo, grau intermediário e alto grau), neoplasia *in situ* (neoplasia limitada a mucosa) e neoplasia invasora, sendo todos os casos avaliados no Departamento de Anatomia Patológica do Hospital de Câncer de Barretos. As displasias foram consideradas lesões pré-malignas.

Os dados foram coletados por meio de ficha padronizada (Anexo III), sendo posteriormente incluídos os resultados histopatológicos. Consideraram-se fumantes os indivíduos que relataram uso frequente do cigarro, ex-fumantes os indivíduos que pararam de fumar em período superior a 6 meses, e não fumantes. Consideraram-se como etilistas os indivíduos que relatavam consumo diário ou frequente de bebida alcoólica, ex-etilistas os indivíduos que relataram a cessação deste hábito e não etilistas os indivíduos que não relataram o vício do álcool.

Os dados então foram tabulados e analisados no programa SPSS for Windows® versão 17.

Para análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo, acurácia e Kappa [33] utilizaram-se variáveis categóricas. No cálculo, utilizou-se apenas o STP da cavidade oral e orofaringe. Considerou-se como exame padrão para análise das lesões, o exame clínico associado ao resultado histopatológico. As lesões foram consideradas benignas, pré-malignas (displasia) e malignas. As lesões não identificadas pelo exame clínico e pela NBI ou com histopatológico de benignidade foram consideradas verdadeiras negativas. Foram consideradas verdadeiras positivas as lesões identificadas pelo exame físico/ NBI, comprovadas pela histopatologia. Consideraram-se duas situações: a presença de lesões malignas e a presença de lesões pré-malignas e malignas. Para cálculo de STP, avaliaram-se os tumores de boca e orofaringe, sendo excluídos da análise tumores de outra localização.

RESULTADOS

No período de 8 meses, foram avaliados 144 pacientes. A característica da população é mostrada na Tabela I, na qual observa-se que a grande maioria da população é constituída por homens (86,8%), portadores de tumor de boca (44,4%), fumantes (80,6%) e etilistas crônicos (58,3%). Frente ao estadiamento dos tumores primários, observa-se que a grande maioria dos pacientes apresentava tumores em estágio III e IV (77,0%) ao diagnóstico (Figura I).

A taxa de STP foi de 8,3% (12/144), porém excluindo-se três neoplasias fora da sítio de cabeça e pescoço, isto é, dois pacientes com neoplasia de pulmão e um com neoplasia de rim, esta taxa foi de 6,3% (9/144). Observou-se STP em 5/40 (12,5%)

pacientes com tumor primário de esôfago, 2/40 (5,0%) com tumor primário de boca e 2/64 (3,1%) com primário de orofaringe. Frente à pesquisa de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas na boca e orofaringe, observaram-se 33 lesões, sendo todas biopsiadas. Dessas 8 lesões eram benignas e 25 mostraram-se com características pré-malignas e malignas. Observamos, em 2/25 pacientes, presença de tumores primários múltiplos. Ao somar-se a taxa de neoplasia e displasia foi de 17,4% (25/144). Observou-se lesões pré-neoplásicas e neoplásicas em 12/40 (30,0%) pacientes com tumor primário de boca, 10/40 (25,0%) com tumor primário de esôfago e 3/64 (4,7%) com tumor primário da orofaringe. Os casos são apresentados na Tabela II.

Os principais caracteres das lesões primárias ao exame físico com luz branca foram: úlcero infiltrativo (44,0%) e vegetante (44,0%). No exame pela técnica da NBI, as principais características ao exame físico das lesões foram: a lesão infiltrativa (40,0%) e a alteração da mucosa (36,0%). De quatro lesões suspeitas ao exame clínico com luz branca, uma mostrou-se com característica pré-maligna ou maligna, ocorrendo o mesmo fato em 16/13 lesões ao exame clínico e NBI, e em 13/11 lesões à NBI. O recurso da NBI permitiu um aumento de 44% na identificação de lesões pré neoplásicas e neoplásicas, ou seja, 11 em 25 pacientes. Observa-se que o segundo tumor primário foi maior nos pacientes portadores de câncer de esôfago (12,5%) e os pacientes com câncer boca apresentaram a maior porcentagem de casos se considerarmos lesões neoplásicas somadas a lesões pré neoplásicas (30%).

A figura II mostra o exame pela luz branca e pela NBI, no qual podemos observar as principais situações que levaram à realização da biópsia, e ainda observarmos as alterações na mucosa, a elevações e depressões da mucosa. Frente às segundas neoplasias, todos eram carcinomas, apresentando estadiamento clínico EC 0 e EC I em 55,5% e 45,5%, respectivamente.

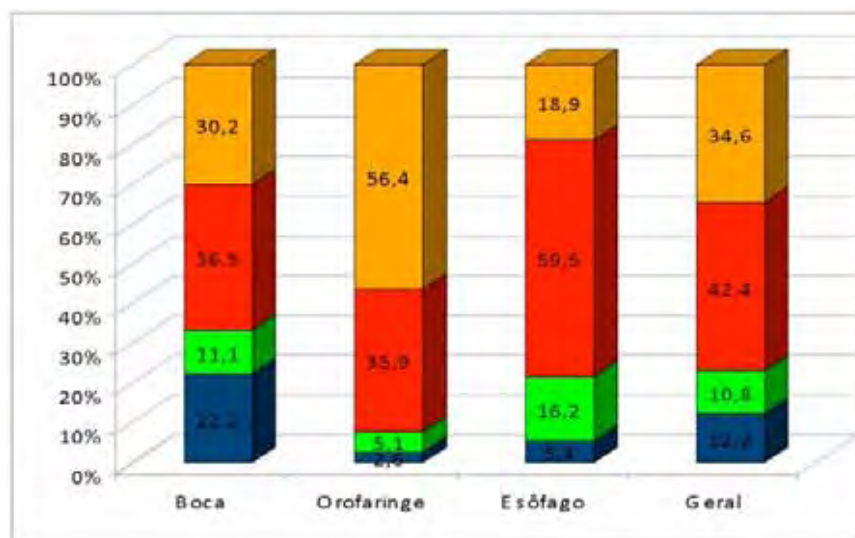


Figura I: Estadiamento clínico da neoplasia primária

Tabela I: Características da população avaliada

Categoria	Variável	Pacientes N _o (%)
Idade	Varição (média)	39,0-85,4 m (59,8m)
Tempo de sintomas	Varição (média)	1-48 m (5,6m)
Sexo	Masculino	125 (86,8%)
	Feminino	19 (13,2%)
Tumor primário	Boca	64 (44,4%)
	Esôfago	40 (27,8%)
	Orofaringe	40 (27,8%)
Fumo	Fumante	116 (80,6%)
	Ex-fumante	21 (14,6%)
	Não fumante	7 (4,9%)
Consumo de álcool	Etilista	84 (58,3%)
	Ex-etilista	33 (22,9%)
	Não etilista	27 (18,8%)

Tabela II: Características dos casos com lesões pré-malignas e malignas

Caso	ID	Tumor primário	EC tumor primário	Local 2º primário	Caráter endoscópico	Método visual	Anatomo Patológico	EC 2º primário
1	115	Esôfago	III	orofaringe	Alt. Mucosa	NBI+EF	atipia	-
2	97	Boca	I	orofaringe	Elevado	NBI+EF	atipia	-
3	91	Esôfago	II	boca	Infiltrativo	NBI+EF	atipia	-
4	74	Boca	II	boca	Alt. Mucosa	NBI+EF	atipia	-
5	62	Esôfago	III	orofaringe	Alt. Mucosa	NBI+EF	atipia	-
6	19	Esôfago	III	orofaringe	Alt. Mucosa	NBI+EF	atipia	-
7	18	Orofaringe	III	boca	Infiltrativo	NBI	atipia	-
8	6	Boca	IV	boca	Infiltrativo	NBI+EF	atipia	-
9	131	Esôfago	III	orofaringe	Elevado	NBI	atipia	-
10	124	Boca	III	boca	Infiltrativo	NBI	atipia	-
11	110	Boca	III	orofaringe	Deprimido	NBI	atipia	-
12	56	Boca	III	boca	Alt. Mucosa	NBI	atipia	-
13	55	Boca	II	orofaringe	Alt. Mucosa	NBI	atipia	-
14	38	Boca	IV	orofaringe	Alt. Mucosa	NBI	atipia	-
15	17	Boca	II	boca	Infiltrativo	NBI	atipia	-
16	15	Boca	III	orofaringe	Infiltrativo	NBI	atipia	-
17	58	Esôfago	III	orofaringe	Infiltrativo	NBI+EF	CEC	0
18	45	Orofaringe	IV	boca	Infiltrativo	NBI+EF	CEC	0
19	37	Boca	II	orofaringe	Alt. Mucosa	NBI+EF	CEC	0
20	29	Esôfago	III	orofaringe	Infiltrativo	NBI+EF	CEC	0
21	13	Esôfago	IV	orofaringe	Infiltrativo	NBI	CEC	0
22	81	Orofaringe	I	laringe supaglótica	Infiltrativo	EF	CEC	I
23	105	Esôfago	III	orofaringe	Infiltrativo	NBI+EF	CEC	I
24	121	Esôfago	III	orofaringe esôfago, laringe	Alt. Mucosa	NBI	CEC	I
25	92	Boca	II	boca	Deprimido	NBI	CEC	I
26	142	Boca	IV	pulmão	-	-	2º pulmão	-
27	117	Boca	IV	pulmão	-	-	2º pulmão	-
28	73	Esôfago	III	rim	-	-	2º rim	-

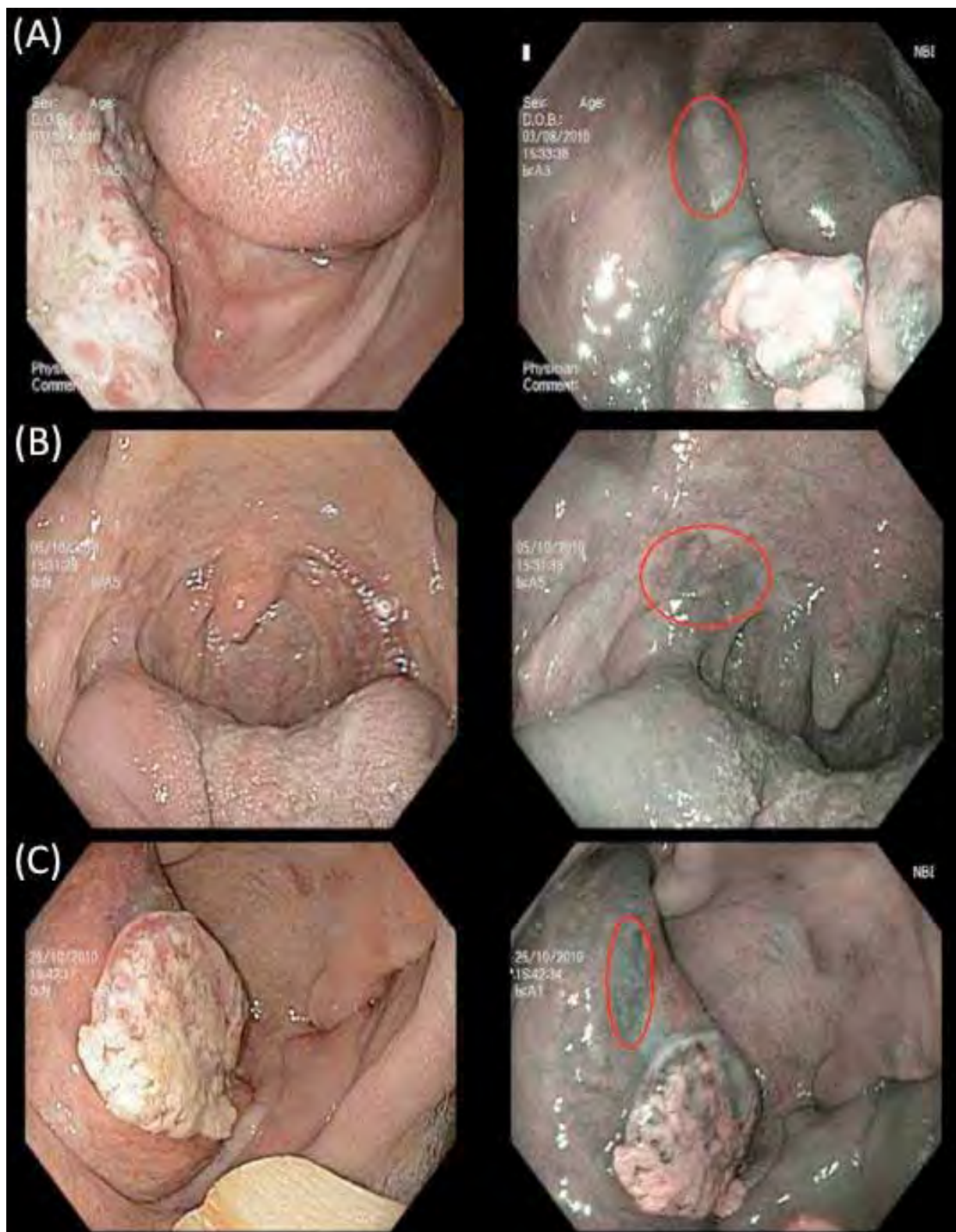


Figura II: Lesões visíveis pela luz branca e pela NBI. (A) Displasia em área retromolar inferior, visto somente pela NBI; (B) CEC de pilar amigdaliano, melhor visualizado pela NBI; (C) CEC *in situ* em base de língua, visto somente pela NBI.

Ao se avaliar o teste diagnóstico utilizando EF e NBI em relação a presença de lesões malignas, observamos 9 lesões malignas, sendo destas 8/29 visualizadas pela NBI, a qual a sensibilidade foi de 88,9%, especificidade 84,4%, porém valor preditivo positivo de 27,6% e acurácia baixa de 0,36. Por outro lado ao se avaliar o teste diagnóstico utilizando EF e NBI em relação à presença de lesões pré-malignas e malignas, observamos 25 lesões, sendo destas 24/29 visualizadas pela NBI, nas quais a sensibilidade foi de 96,0%, especificidade 96,1%, porém valor preditivo positivo de 82,8% e acurácia elevada de 0,87 (Tabela III), mostrando-se um bom método na avaliação de lesões pré-malignas e malignas secundárias.

Tabela III: Avaliação dos testes diagnósticos [33] em função do achado histopatológico

	Maligno		Pré maligno + maligno	
		IC		IC
Sensibilidade	88,9	68,4-109,4	96,0	88,3-103,7
Especificidade	84,4	78,3-90,6	96,1	92,7-99,4
VP positivo	27,6	11,3-43,9	82,8	69,0-96,5
VP negativo	99,1	97,4-100,8	99,2	97,6-100,8
Acurácia	84,7	78,8-90,6	96,1	93,0-99,1
Kappa	0,36	0,11-0,61	0,87	0,76-0,97

VP = valor preditivo IC = intervalo de confiança

DISCUSSÃO

O desenho deste estudo foi prospectivo analisando a pesquisa de STP em população de altíssimo risco, isto é, pacientes com hábito de fumo e álcool, principais fatores de risco para o desenvolvimento de um tumor primário do trato aerodigestivo, e pacientes já portadores de tumor primário, nos quais já observamos que as alterações locais levaram ao desenvolvimento de um câncer primário [34,35]. Procuramos avaliar principalmente os tumores da cavidade oral e orofaringe, com o

objetivo de avaliar melhor a STP nesta região, constituindo um bom modelo para análise de uma nova tecnologia, excluindo da análise a STP de outras localizações.

Na definição proposta por Warren & Gates [24] observamos como critérios de definição, que o STP no qual cada tumor maligno deve ser distinto e a possibilidade de um ser metastático do outro deve ser excluída [36]. Nos trabalhos que relatam o STP em cabeça e pescoço, observam-se trabalhos que realizam a classificação de Warren & Gates [37], trabalhos que sugerem diferenças na mucosa [38,39,40], avaliação exclusiva de sítios diferentes [7,41], e trabalhos que consideram a distância mínima de 2 cm entre as lesões em cabeça e pescoço [42]. Tais diferenças podem comprometer os resultados. Em nossa casuística associamos os critérios de Warren & Gates [24] e na endoscopia consideramos a tumores com áreas bem definidas distintas, independente da distância entre elas [38].

Atualmente, a pesquisa de STP da boca e cavidade oral fica restrita ao exame físico, podendo o mesmo ser implementado pelo azul de toluidina ou pelo lugol; a identificação de lesões pré-neoplásicas fica restrita à avaliação das leucoplasias e às eritroplasias [10], e essas práticas, apesar de plenamente difundidas, não foram totalmente incorporadas na prática clínica. A identificação uma nova metodologia diagnóstica, principalmente em pacientes de alto risco, eleva a identificação de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, diminuindo as sequelas do tratamento e selecionando pacientes para o uso da quimioprevenção ou uso terapêutico dos retinóides ou β -carotenos [43,44,45].

A pesquisa do segundo tumor primário em tumores de esôfago, pulmão e boca é muito discutida e ainda sem consenso quanto à sua realização ou não com exames de pan-endoscopia (laringoscopia direta, broncoscopia e esofagoscopia). Práticas regionalizadas são o mais comum de se observarem em relatos ou mesmo em trabalhos publicados, o que reflete o valor incerto do procedimento e da percepção do médico [46,47]. Haughey et al. em revisão de 24 estudos sobre STP de cabeça e pescoço, mais sua própria série retrospectiva com 5.246 pacientes, demonstraram que estudos prospectivos com pan-endoscopia tiveram rendimento 2,5 vezes maior que os estudos retrospectivos em que a pan-endoscopia não foi utilizada de rotina. sugerindo um melhor resultado quando se realiza a busca ativa do STP [48].

A não utilização da endoscopia tríplice no presente estudo pode até diminuir a taxa de STP, visto que não foi realizada a endoscopia digestiva alta nos tumores de boca e cavidade oral, e não foi realizado broncoscopia de maneira rotineira, podendo a taxa de STP estar subestimada. Porém devido ao estado avançado dos tumores destes pacientes, a endoscopia tríplice e o diagnóstico de lesões assintomáticas teriam pouco impacto na evolução destes pacientes, fato que torna o presente estudo ético.

A realização de endoscopia tríplice, ou uma melhor avaliação da cavidade oral e orofaringe diagnostica mais tumores sincrônicos, porém a taxa de tumores metacrônicos não deve ser desconsiderada. Panosetti et al [49], avaliaram pacientes com CEC do trato aerodigestivo, num seguimento de 19 anos com 796 pacientes divididos em dois grupos. Seiscentos e oitenta e sete pacientes foram analisados retrospectivamente e 109 pacientes foram estudados com pan-endoscopia, prospectivamente. STP foi encontrado em 76 pacientes, sendo 33 pacientes com tumor sincrônico e 43 com tumor metacrônico. No braço dos pacientes analisados prospectivamente, a incidência de STP foi mais frequente (13,7%) contra o grupo retrospectivo (8,8%). Tumores sincrônicos foram mais frequentes no estudo prospectivo (8,2%) comparado com a análise do retrospectivo (3,4%) com sobrevida para pacientes com câncer sincrônico foi menor (18%) comparado aos com câncer metacrônico (41%). Chow et al, observaram lesões esofágicas sincrônicas relacionadas com outras neoplasias em 3% para o câncer de boca, 31% para o câncer da orofaringe, 17% para o câncer da hipofaringe, 13% para câncer da laringe e 50% para câncer de esôfago cervical (neoplasia multicêntrica) [41].

Existem estudos que demonstram o benefício do diagnóstico do STP em relação ao diagnóstico e ao custo do procedimento [50,51,52] mas existe um estudo em Taiwan com 33.787 pacientes com câncer de cabeça e pescoço que comprova impacto na sobrevida destes pacientes, porém a taxa de identificação da segunda neoplasia em esôfago, nestes pacientes, foi extremamente baixa (0,59%) o que colocaria em dúvida o benefício da endoscopia nestes pacientes [53]. Desta forma, o foco do trabalho se volta para sugerir que a pesquisa da segunda neoplasia nestes pacientes tem como objetivo maior mostrar a reprodutibilidade do exame e a facilidade em se identificar lesões precoces em pacientes de grande risco destas neoplasias sugerindo que a pesquisa de lesões precoces ou pré-neoplásicas em

peessoas de risco, fumantes e etilistas, numa tentativa de se aumentar o diagnóstico de lesões precoces.

Marchant et al. [19] demonstraram que o seguimento dos pacientes com carcinoma da cabeça e pescoço realizado nos EUA por médicos da especialidade é incompleto. A maioria dos especialistas consultados realiza, no seguimento desses pacientes, apenas o exame direto da lesão primária já tratada e RX de tórax. Tal fato nos faz refletir sobre a importância da avaliação adequada da cavidade oral, visto que a associação do exame físico com a NBI permitiram elevar em 44% o número de lesões diagnosticadas, valorizando o desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas em lesões precoces. Neste contexto, a utilização da NBI, permitiu a elevação das taxas de diagnóstico, com sensibilidade, especificidade e acurácia elevadas, sendo que estas lesões, mesmo que invasivas, apresentavam estágio clínico precoce, fato que valoriza o método e põe em questão o desenvolvimento de equipamentos de NBI mais baratos, a serem utilizados em larga escala em população de risco.

Vikram et al. [54] demonstraram que a incidência de segunda neoplasia não é influenciada pelo fato de os pacientes pararem ou não de fumar, quando compararam os submetidos à laringectomia total (presumindo-se que percam a capacidade funcional de inalar a fumaça de tabaco) com aqueles que não foram laringectomizados. Desta maneira, mesmo com a parada do hábito de fumar, não ocorre a cessão do risco de desenvolver uma neoplasia das vias aerodigestivas superiores [15, 55,56]. Estudo da RTOG com 928 pacientes mostrou que o aumento estimado da incidência de STP em pacientes tratados com radioterapia aos três anos foi de 10%, aos cinco anos foi de 15% e aos oito anos, com 23%, porém esta população é de elevado risco, fazendo-nos questionar a importância de uma avaliação adequada da cavidade oral em pacientes tratados.

Ao analisarmos os trabalhos de STP em cabeça e pescoço, devemos observar se a avaliação inclui tumores sincrônicos e/ou metacrônicos, avaliar a topografia das lesões (do sistema aerodigestivo ou de outras localizações), avaliar o método diagnóstico utilizado na avaliação, o estadiamento dos tumores primários, fato que pode determinar diferença entre os trabalhos, a incidência da STP, bem como influenciar o impacto do diagnóstico na sobrevivência destes pacientes. Tais fatos limitam a validação e a difusão da importância da pesquisa de STP.

No Brasil, Tincani et al. [9] utilizando solução de lugol na endoscopia de pacientes portadores de neoplasias de cabeça e pescoço, observaram 8,3% de lesões esofagianas. Katawa et al. [57] observaram 19,1% de STP, sendo 2,1% sincrônicos, e 71,1% com histologia de CEC. Priante et al. [58] avaliando STP em pacientes com câncer das vias aerodigestivas superiores, observaram 9,5% de STP (0,6% sincrônicos), sendo destes 40,2% na boca e 24,1% na orofaringe. Dediveris et al. [42] avaliando tumores da cavidade oral e orofaringe observaram 11,2% de STP (2,6% sincrônicos) sendo destes 69,2% da região de cabeça e pescoço. Como podemos observar, em neste trabalho, a taxa de tumores sincrônicos é baixa, ocorrendo em 8,3%, sendo 6,3% na boca e orofaringe.

Existem estudos que demonstram o benefício do diagnóstico da segunda neoplasia em relação ao diagnóstico e ao custo do procedimento [50,51,52], porém não existem estudos que comprovem impacto na sobrevida destes pacientes. Desta forma, o foco do trabalho se volta para sugerir que a pesquisa da segunda neoplasia nestes pacientes, tem como objetivo maior mostrar a reprodutibilidade do exame e a facilidade em se identificar lesões precoces em pacientes de grande risco destas neoplasias sugerindo a pesquisa de lesões precoces ou pré neoplásicas em pessoas de risco [15].

Neste trabalho, foram analisados 144 pacientes com diagnóstico de carcinoma espinocelular de boca, orofaringe ou esôfago sendo que em 66,7%, 92,3% e 78,4% respectivamente eram estádios clínicos III e IV o que corrobora com dados da literatura dos pacientes que chegam em estádios avançados da doença tanto no Brasil quanto nos Estados Unidos [8,30,59,60] com baixo índice de sobrevida [61]. Em nosso meio, a maioria dos casos de câncer de boca, orofaringe e esôfago que têm como característica chegar em fase avançada para tratamento o que causa grande morbidade, sequelas estéticas e sobrevida limitada, fato presente nesta casuística das quais 77,0% das lesões encontravam-se no estágio III e IV. Neste contexto, a pesquisa da STP pode ter um impacto limitado na sobrevida, porém esta população de alto risco constitui um bom modelo para avaliação de nova tecnologia endoscópica.

O uso da NBI é recente [62,63] Muto et al. [63] publicaram o primeiro trabalho mostrando o benefício em pacientes portadores de lesão da cabeça e pescoço com

achado de 34 lesões superficiais em 18 pacientes. Posteriormente, Watanabe, avaliando 217 pacientes, observou a presença de 6 lesões superficiais, sendo 5 em hipofaringe e 1 em orofaringe, todas *in situ*. Nestes trabalhos, a taxa de STP foi baixa, porém, deve-se considerar que, por ser uma metodologia recente, deve-se ter uma curva de aprendizagem e treinamento, sendo que na presença de alguma alteração da mucosa, esta deve ser biopsiada. Neste contexto, o presente trabalho foi realizado por um profissional com experiência em cabeça e pescoço, as imagens foram digitalizadas e caso houvesse a presença de alguma alteração no exame durante a análise da imagem (fotos) não identificada durante o exame, o paciente era reconvocato para ser biopsiado, diminuindo desta forma o risco de alguma lesão ocorrer de despercebida.

Poucas publicações ocorreram com a NBI em cabeça e pescoço, ocorrendo elevação do número de estudos somente no ano de 2010, e assim devemos valorizar três estudos. Lin et al. [38] avaliaram 206 pacientes com tumores de cabeça e pescoço, tratados e irradiados, observando 62 lesões neoplásicas, sendo a NBI importante metodologia para avaliação de lesões *in situ*. Muto et al. [64] em estudo multicêntrico, randomizado e controlado com 320 pacientes divididos com 162 pacientes nos quais se examinaram, primeiramente, estes com luz branca e após NBI e 158 pacientes que foram examinados primeiramente com NBI e após luz branca, observando maior sensibilidade e acurácia quando se utiliza a técnica da NBI para lesões superficiais. Piazza et al. [31] realizaram estudo prospectivo de 96 pacientes portadores de CEC da cavidade oral e orofaringe, utilizando a televisão de alta definição (HDTV) com luz branca e NBI, observando a NBI apresenta sensibilidade, especificidade e acurácia de 96%, 100% e 97%, superior aos achados com a luz branca/HDTV. Desta forma, apesar do número limitado de trabalhos na literatura, a NBI tem se mostrado superior às metodologias tradicionais.

Adotamos os critérios histopatológicos propostos pela WHO, porém as lesões displásicas foram consideradas lesões pré-malignas. Ao avaliar a NBI, observam-se trabalhos onde não há relatos dos critérios histopatológicos adotados [38], trabalhos onde se consideram lesões de alto-grau e lesões invasoras [64], trabalhos que consideram neoplasia as lesões displásicas e o carcinoma [29]. Em nossa série, a NBI se mostrou significativo quando utilizado na avaliação das displasias e carcinomas. Nosso estudo, realizado em 2010, o primeiro em população brasileira, e

em população de alto risco, observando uma taxa de STP de 8,3%, porém a taxa de lesão pré-neoplásica e neoplásica na cavidade oral e orofaringe foi de 17,4%. Dos 144 pacientes submetidos ao protocolo foi possível observar que o STP invasivo foi maior nos pacientes portadores de câncer de esôfago (12,5%), e os pacientes portadores de câncer boca apresentaram a maior porcentagem de casos de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (30%).

Realizamos duas análises frente à sensibilidade, à especificidade e à acurácia. Avaliando-se a análise das lesões pré neoplásicas e neoplásicas, houve um aumento de 44% na identificação de lesões ($p=0,04$), ou seja, 11 em 25 pacientes, somente observadas através do recurso da NBI sugerindo uma boa sensibilidade e especificidade do método, 96,0% e 96,1% respectivamente e Kappa de 0,87 em analogia com os dados da literatura) [28, 29, 30, 32, 41, 64,65]. Em contra partida, quando se analisam somente os dados isolados, com resultado dos casos confirmados de neoplasia, ou seja, pacientes confirmados como portadores de STP, a sensibilidade e a especificidade do método cai para 88,9% e 84,4% respectivamente e valor Kappa de 0,36 mostrando que a análise dos pacientes associando-se lesões pré neoplásicas tem excelente valor na análise dos pacientes de alto risco para STP. Desta forma, podemos observar que, nesta casuística, o uso da NBI para pesquisa de STP foi efetivo na avaliação de lesões displásicas e neoplásicas, sendo observado a presença de lesões com estágio clínico 0 e I (EC0 e ECI), fato que mostra a importância do uso da NBI em população de alto risco, elevando a taxa de diagnóstico, sendo observadas lesões pré-malignas e lesões em estágio precoce.

Em resumo, em nosso meio, os casos de câncer de boca, orofaringe e esôfago que têm como característica chegarem em fase avançadas para tratamento, o que causa grandes morbidades e sequelas estéticas e funcionais, além de uma diminuição da sobrevida. Assim sendo, em população de alto risco, observamos uma maneira fácil de diagnosticar estas lesões em estádios mais precoces, mostrando-se um exame sensível, específico e acurado

Sugere-se que estes dados tragam perspectivas para eventuais discussões frente ao real valor da NBI, aprimorando a discussão neste assunto e difundindo-se o método. Faz-se necessário a elevação da casuística em outros centros e a avaliação da NBI, em populações de menor risco, com o objetivo de melhor seleção de pacientes nos quais esta metodologia seja utilizada. Porém o desenvolvimento de

aparelho com recurso da NBI mais baratos, pode também permitir a difusão do método, com conseqüente implementação da utilização desta metodologia na rotina, em populações de alto risco, no seguimento de pacientes com tumor de cabeça e pescoço, na prática clínica diária ou na quimioprevenção.

BIBLIOGRAFIA

1. Dedivitis RA. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004; 70(1).
2. Brumini R, Torloni H, Gotlieb SLD, Henson DE, Souza JMP. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80. Rio de Janeiro, Campanha Nacional de Combate ao Câncer. *Ministério da Saúde*, 1982.
3. Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, et al. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43:992-1000.
4. Torloni H, Brumini R. Freqüência e distribuição dos tumores malignos primários: generalidades em cabeça e pescoço. In: Registro nacional de tumores. Rio de Janeiro: Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. Ministério da Saúde, 1978.
5. Batsakis, JG. Tumors of the head and neck, 2nd ed, Baltimore, Williams & Williams;1979. p. 171-2. Em adição, pacientes com câncer de esôfago tem particularmente alto risco para câncer de cabeça e pescoço pós esofagectomia.
6. Elias D, Mankarios H, Lasser P, Kac J, Rougier P, Luboinski B. Cancers épidermoïdes de l'oesophage opéré. Incidence élevée des néoplasies associées. *Presse Méd* 1992; 21: 652-6.
7. Schirmer CC, Gurski R, Castro MAA, Madruga GSP, Pedrosa FL, Krueel CDP, et al. Neoplasias associadas ao carcinoma epidermóide do esôfago. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43(4).
8. Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancers of the head and neck. *CA Cancer J Clin* 1995;45:352-68.
9. Tincani AJ, Brandalise N, Andreollo NA, Lopes LR, Montes CG, Altemani A, et al. A importância da endoscopia digestiva com solução de lugol no diagnóstico de

- câncer superficial e displasia em esôfago de doentes com neoplasias de cabeça e pescoço. *Arq Gastroenterol* 2000;37:107-113.
10. Mashberg A, Smith A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancer. *CA J Clin* 1995;45:328-51.
 11. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:517-
 12. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011. A review of current American Cancer Society Guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2011;61:8-30
 13. Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008; 54:870-75
 14. Newkirk KA, Holsinger FC. Cancers of the head and neck. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook. 4^o Ed. Philadelphia. Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.145-66.
 15. Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166:360-5.
 16. INCA/MS. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=BR>, acesso 18/01/2011.
 17. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
 18. Billroth T. - Ein Gesamtbericht über die chirurgische kliniken in Zürich und Wien während der jahre 1870-1876. Erfahrungen auf dem gebiete der praktiscben chirugie, Berlin: *Hirschwald*, 1879. 258. 2. Moertel, CG. Dockerty, MB, Baggenstoss, AH. Multiple primary malignant neoplasms . *Cancer* 1961;14:221-30.
 19. Marchant FE, Lowry LD, Moffit JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 88-93.
 20. Katada C, Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, et al. Narrow band imaging for detecting superficial squamous cell carcinoma of the head and

- neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2010; 42:185-90. Epub 2010 Mar 1.
21. Marchetta FC, Sako K, Camp F. Multiple malignancies in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1965;110: 537-41.
 22. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms. *Arch Surg* 1977; 99: 1786.
 23. Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Laryngol Rhinol* 1979; 88:846-54.
 24. Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-1414.
 25. Slaughter, D P, Southwick H W, Smejkal W. Field Cancerization in Oral Stratified Squamous Epithelium: Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer* 1953;6: 963-68.
 26. Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, et al. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-77.
 27. Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nomani T, Obi T, Yamaguchi M, et al. Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. *Opt Rev* 2003;10:211-5.
 28. Katada C, Nakayama M, Tanabe S, Naruke A, Koizumi W, Masaki T, et al. Narrow band imaging for detecting superficial oral squamous cell carcinoma: a report of two cases. *Laryngoscope* 2007; 117:1596-9.
 29. Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, et al. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42:613-9. Epub 2010 Jul 28.
 30. Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, Morita S, Miyamoto S. Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1333-46.
 31. Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, et al. Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study. *Oral Oncol* 2010;46:307-10. Epub 2010 Feb 26.

32. Ugumori T, Muto M, Hayashi R, Hayashi T, Kishimoto S. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck* 2009;31:189-94.
33. Flecher RH, Fletcher SW. Epidemiologia Clínica. Elementos essenciais. 4a ed. *Artmed*. Porto Alegre. p.56-81.
34. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int Radiat oncol Biol Phys* 1989; 17:467-76.
35. Morita M, Kuwano H, Ohno S, Sugimachi K, Seo Y, Tomoda H, et al. Multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract associated with esophageal cancer: reference to smoking, drinking and family history. *Int J Cancer* 1994; 58: 207-10.
36. Warren S, Ehrenreich T. Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. *Cancer Res* 1944;4:554-70.
37. Eckardt A. Clinical impact of synchronous and metachronous malignancies in patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22:282-84.
38. Lin YC, Watanabe A, Chen WC, Lee KF, Lee IL, Wang WH. Narrowband imaging for early detection of malignant tumors and radiation effect after treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:234-9.
39. Takano JH, Yakushiji T, Kamiyama I, Nomura T, Katakura A, Takano N, et al. Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:208-13.
40. Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging. *Laryngoscope* 2006;116:650-4.
41. Chow Tam-Lin, Daniel Tai-Yam Lee, Chi-Yee Choi, Tony Tung-Fei Chan, Siu-Ho Lam. Prediction of Simultaneous Esophageal Lesions in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:882-885
42. Dedivitis RA, Castro MAF, Denadin OVP. Tumores primários múltiplos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2009;38:211-14.
43. Bertran JS, Kolonel LN, Meyskens FL. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res*. 1987; 47: 3012-31.

44. De Vries N, Maier H, Snow GB. (Chemo)-Pravention von Zweitumoren bei Patienten MIT Kopf-Hals-Malignomen. *HNO* 1990; 38: 208-13.
45. Pastorino U, De Vries N, van Zandwijk N. Euroscan: EORTC study on screening and chemoprevention with vitamin A and/or N-acetyl cystein. *Eur Cancer News* 1988; 1: 1-3.
46. Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr, Garcia I, Potosky AL. Geographical variation in the utilization of esophagoscopy and bronchoscopy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1203-1210.
47. Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr. Screening patients with head and neck cancers for esophageal cancer: a lack of adequate data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:933.
48. Haughey DH, Gatesa GA, Arfken CL. Metaanalysis of second malignant tumors in head and neck cancer: The case for an endoscopy screening protocol. *An Oto Rhin Laring* 1992;101:105-12.
49. Panosetti E, Arnold W, Müller W. Site and incidence of multiple cancers in patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten, Hals- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital Luzern. *Laryngorhinootologie* 1990;69:449-53.
50. Gkuckman JL. Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol.* 1979;105:597-8
51. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopy study. *Cancer* 1982;50:1195-9
52. Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, Smith D. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer? *Surgery* 1979;86:493-6.
53. Lee DK, Chang-Hsien Lu, Ping-Tsung Chen, Chunghuang Hubert Chan, Jen-Tsun Lin, Cih-En Huang, et al. The incidence and risk of developing a second primary esophageal cancer in patients with oral and pharyngeal carcinoma: a population-based study in Taiwan over a 25 year period. *BMC Cancer* 2009; 9:373-384. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/373>, doi. 10.1186/1471-2407-9-373.

54. 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* 1984;6:734-37.
55. Scherübl H, Steinberg J, Schwertner C, Mir-Salim P, Stölzel U, de Villiers EM. Coincidental squamous cell cancers of the esophagus, head, and neck: risk and screening. *Klinik für Innere Medizin. HNO* 2008;56:603-8
56. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 1933-8.
57. Kawata LT, Biazolla ET, Durazzo MD, Ferraz AR. Segundo tumor primário em pacientes com carcinoma espinocelular de boca. *RPG Rev Pos-grad* 2006; 13:20-24
58. Priante AVM, Carvalho AL, Kowalski LP. Segundo tumor primário em pacientes com câncer das vias aerodigestivas superiores. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:251-6.
59. Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, Parkin DM. An overview of cancer survival in developing countries. In: Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, Parkin DM (eds): Cancer survival in developing countries. Lyon, France, *International Agency for Research on Cancer. IARC Scientific*
60. Silva PSL, Leão VML, Scarpel RD. Caracterização da População Portadora de Câncer de Boca e Orofaringe Atendida no Setor de Cabeça e Pescoço em Hospital de Referência na Cidade de Salvador-BA. *Rev CEFAC* 2009;11S(3):441-447.
61. Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villareti DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19:1358–1362.
62. Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004;59:288-95.
63. Muto M, Nakane M, Katada C, Sano Y, Ohtsu A, Esumi H, et al. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101:1375–1381.
64. Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by

narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1566-72. Epub 2010 Feb 22.

65. Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:85-8.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

1. A taxa de segunda neoplasia primária na boca e orofaringe, de pacientes portadores de câncer de boca, orofaringe e esôfago foi de 6,3%, porém a taxa de lesões pré-malignas e malignas na boca e orofaringe foi de 17,4%.
2. O exame com recurso do estreitamento de bandas (NBI) mostrou-se de elevada sensibilidade, especificidade e acurácia, sendo um bom método para se avaliar a presença de lesões malignas e pré-malignas na boca e orofaringe, em pacientes de alto risco.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ASGE Standards of Practice Committee. Narrow band imaging and multiband imaging. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 581-9.
- Batsakis, JG. Tumors of the head and neck, 2nd ed, Baltimore: Williams & Williams;1979. p. 171-2.
- Batsakis, JG. Tumors of the head and neck, 2nd ed, em adição: pacientes com câncer de esôfago tem particularmente alto risco para câncer de cabeça e pescoço pós esofagectomia Baltimore, Williams & Williams; 1979. p. 171-2.
- Benninger MS, Shariff A, Blazoff K. Symptom-directed selective endoscopy: longterm efficacy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;127:770-773.
- Bertran JS, Kolonel LN, Meyskens FL. Rationale and strategies for chemoprevention of cancer in humans. *Cancer Res* 1987; 47: 3012-31.
- Billroth, T. - Ein Gesamtbericht über die chirurgische kliniken in Zürich und Wien während der jahre 1870-1876. Erfahrungen auf dem gebiete der praktiscben chirugie, Berlin: *Hirschwald* 1879. 258. 2. Moertel, CG. Dockerty, MB, Baggenstoss, AH. Multiple primary malignant neoplasms . *Cancer* 1961;14:221-30.
- Binzoni T, Leung TS, Gandjabakhche AH, Rüfenacht D, Delpy DT. The use of the Henyey-Greenstein phase function in Monte Carlo simulations in biomedical optics. *Phys Med Biol* 51 (2006) N31-322.
- Bittencourt R, Scaletzky A, Boehi, JAR. Perfil epidemiológico do câncer na rede pública em Porto Alegre - RS. *Rev bras cancerol* 2004; 50:95-101.
- Bosco JJ, Barkun AN, Isenberg GA, et al. Gastrointestinal endoscopes. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:822-30.
- Brumini R, Torloni H, Gotlieb SLD, Henson DE, Souza JMP. Câncer no Brasil: dados histopatológicos 1976-80. Rio de Janeiro, *Campanha Nacional de Combate ao Câncer*. Ministério da Saúde, 1982.
- Carvalho MB de, Lenzi J, Lehn CN, Fava AS, Amar A, Kanda JL, Walder F, Menezes MB, Franzi AS, Magalhães MR, Curioni OA, Marcel R, Szeliga S, Sobrinho J, Rapoport A. Características clínico - epidemiológicas do carcinoma epidermóide de cavidade oral no sexo feminino. *Rev Assoc Med Bras* 2001;47:208-14.

- Chow Tam-Lin, Daniel Tai-Yam Lee, Chi-Yee Choi, Tony Tung-Fei Chan, Siu-Ho Lam. Prediction of Simultaneous Esophageal Lesions in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:882-885.
- Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, Laramore GE, Marcial VA, Davis LW, Cox JD. 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* 1989; 17:449-56.
- Cunningham Jr, L. L, Peterson, G. P. Historical development of endoscopy. *Atlas Oral Maxillofacial. Surg Clin North Am* 2003;2:109-127.
- De Vries N, Maier H, Snow GB. (Chemo)-Prevention von Zweittumoren bei Patienten MIT Kopf-Hals-Malignomen. *HNO* 1990; 38: 208-13.
- Dedivitis RA, Castro MAF, Denadin OVP. Tumores primários múltiplos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2009;38:211-14.
- Dedivitis RA, Guimarães AV, Souza Jr. JAL. Manual de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. *Frôntis Editorial, São Paulo*; 1999, p. 64
- Dedivitis RA. Características clínico-epidemiológicas no carcinoma espinocelular de boca e orofaringe. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2004;70(1).
- Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr, Garcia I, Potosky AL. Geographical variation in the utilization of esophagoscopy and bronchoscopy in head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:1203-1210.
- Deleyiannis FW, Weymuller EA Jr. Screening patients with head and neck cancers for esophageal cancer: a lack of adequate data. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:933.
- Dhooge IJ, De Vos M, Van Cauwenberge PB. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. *Laryngoscope* 1998;108:250-256.
- Eckardt A. Clinical impact of synchronous and metachronous malignancies in patients with oral cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993;22:282-84.
- Elias D, Mankarios H, Lasser Phet *al*. Cancers épidermoïdes de l'oesophage opéré. Incidence élevée des néoplasies associées. *Presse Méd* 1992; 21: 652-6

- Epstein JB, Gorsky M, Cabay RJ, Day T, Gonsalves W. Screening for diagnosis of oral premalignant lesions and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Role of primary care physicians. *Can Fam Physician* 2008; 54:870-75
- Erkal HS, Mendenhall WM, Amdur RJ, Villareti DB, Stringer SP. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. *J Clin Oncol* 2001;19:1358–1362.
- Flecher RH, Fletcher SW. Epidemiologia Clínica. Elementos essenciais. 4a ed. *Artmed*. Porto Alegre. p.56-81.
- Franceschi D, Gupta R, Spiro RH, Shah JP. Improved survival in the treatment of squamous carcinoma of the oral tongue. *Am J Surg* 1993; 166:360-5.
- Franco EL, Kowalski LP, Oliveira BV, Curado MP, Pereira RN, Silva ME, Fava AS, Torloni H. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer* 1989; 43:992-1000.
- Franco EL, Kowalsky LP, Oliveira BV, Curado MP, Raimunda NP, Silva ME, Fava AS, Torloni H. Risk factors for oral cancer in Brazil: a case control study. *Int J Cancer* 1989;43:992-1000.
- Gkuckman JL. Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol* 1979;105:597-8
- Gono K, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machida H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Appearance of enhanced tissue features in narrow-band endoscopic imaging. *J Biomed Opt* 2004;9:568-77.
- Gono K, Yamazaki K, Doguchi N, Nomani T, Obi T, Yamaguchi M, Ohyama N, Machisa H, Sano Y, Yoshida S, Hamamoto Y, Endo T. Endoscopic observation of tissue by narrow band illumination. *Opt Rev* 2003;10:211-5.
- Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 14:85-8.
- Guardiola E, Chaigneau L, Villanueva C, Pivot X. Is there still a role for triple endoscopy as part of staging for head and neck cancer? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;14:85-8.
- Haughey DH, Gatesa GA, Arfken CL. Metaanalysis of second malignant tumors in head and neck cancer: The case for an endoscopy screening protocol. *An Oto Rhin Laring* 1992; 101:105-12.

- Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:17-20.
- Ina H, Shibuya H, Ohashi I. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. *Cancer* 1994; 73: 2.038-41.
- INCA/MS. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. INCA, 2011. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/index.asp?link=tabelaestados.asp&UF=BR>, acesso 18/01/2011.
- Inoue H, Kaga M, Sato Y, Sugaya S, Kudo S. Magnifying endoscopy diagnosis of tissue atypia and cancer invasion depth in the area of pharyngo-esophageal squamous epithelium by NBI enhanced magnification image: IPCL pattern classification. In: Cohen J, ed: *Advanced Digestive Endoscopy: Comprehensive Atlas of High Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging*. New York: *Blackwell Publishing*; 2007. p. 49–66.
- Inoue H, Kumagai Y, Yoshida T, Kawano T, Endo M, Iwai T. Highmagnification endoscopic diagnosis of the superficial esophageal cancer. *Dig Endosc* 2000; 12: 32–35.
- Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med* 2001; 47:171-6.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer Statistics 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300
- Jitomirski F. Câncer bucal. In: *Saúde Bucal Coletiva*. (V. G. Pinto, org.), São Paulo: *Editora Santos* 2000. p. 445-56.
- Jones AS, Phillips DE, Husband D. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 1343-53.
- Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, ten Kate FJW, Bergman JJGHM. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:155-66.
- Katada C, Nakayama M, Tanabe S, Naruke A, Koizumi W, Masaki T, Okamoto M, Saigenji K. Narrow band imaging for detecting superficial oral squamous cell carcinoma: a report of two cases. *Laryngoscope* 2007; 117:1596-9.
- Katada C, Tanabe S, Koizumi W, Higuchi K, Sasaki T, Azuma M, Katada N, Masaki T, Nakayama M, Okamoto M, Muto M. Narrow band imaging for detecting

- superficial squamous cell carcinoma of the head and neck in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2010; 42:185-90. Epub 2010 Mar 1.
- Kato M, Shimizu Y, Nakagawa S, Yamamoto J, Asaka M. Usefulness of magnifying endoscopy in upper gastrointestinal tract: history and recent studies. *Dig Endosc* 2005; 17:5-10.
- Kawata LT, Biazolla ET, Durazzo MD, Ferraz AR. Segundo tumor primário em pacientes com carcinoma espinocelular de boca. *RPG Rev Pos-grad* 2006; 13:20-24
- Kuznetsov K, Lambert R, Rey JF. Narrow-band imaging: potential and limitations. *Endoscopy* 2006; 38:76-81.
- Lee CT, Chang CY, Lee YC, Tai CM, Wang WL, Tseng PH, Hwang JC, Hwang TZ, Wang CC, Lin JT. Narrow-band imaging with magnifying endoscopy for the screening of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancers. *Endoscopy* 2010; 42:613-9. Epub 2010 Jul 28.
- Lee DK, Chang-Hsien Lu, Ping-Tsung Chen, Chunghuang Hubert Chan, Jen-Tsun Lin, Cih-En Huang, Chih-Cheng Chen and Min-Chi Chen. The incidence and risk of developing a second primary esophageal cancer in patients with oral and pharyngeal carcinoma: a population-based study in Taiwan over a 25 year period. *BMC Cancer* 2009; 9:373-384. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/9/373>, doi. 10.1186/1471-2407-9-373.
- Lee YC, Lin JT, Chiu HM, Liao WC, Chen CC, Tu CH, T Tai C, Tai CM, Chiang TH, Chiu YH. Intraobserver and interobserver consistency for grading esophagitis with narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2007;66:230-6.
- Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17:467-76.
- Lin YC, Watanabe A, Chen WC, Lee KF, Lee IL, Wang WH. Narrowband imaging for early detection of malignant tumors and radiation effect after treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:234-9.
- Lipkin A, Miller RH, Woodson GE. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx and larynx in young adults. *Laryngoscope* 1985;95:790-3.

- Magnabosco Neto AEN, Andrade Sobrinho J. Estudo analítico de pacientes portadores de câncer de boca. *Rev Intern Estomatol* 2004;1:18-21.
- Manabu M, Chikatoshi K, Yasushi S, Shiegaki Y. *Clinical Gastroenterol and Hepatol* 2005;3:S16-20.
- Marchant FE, Lowry LD, Moffit JJ, Sabbagh R. Current national trends in the posttreatment follow-up of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 1993; 14: 88-93.
- Marchetta FC, Sako K, Camp F. Multiple malignancies in patients with head and neck cancer. *Am J Surg* 1965;110: 537-41.
- Mascheberg A, Boffeta P, Winkelman R, Garfinkel L. Tobacco smoking, alcohol drinking and cancer of the oral cavity and oropharynx among U.S. veterans. *Cancer* 1993;72:1369-75.
- Mashberg A, Smith A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancer. *CA J Clin* 1995;45:328-51.
- Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:4336-4341.
- Mauricio HA, Matos FCM, Guimaraes TMR. Conhecimentos, atitudes e práticas sobre cancer de boca da comunidade atendida pelo PSF de São Sebastião do Umbreizo/PB. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço* 2009;38:10-14.
- McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopy study. *Cancer* 1982;50:1195-9
- Menezes AMB, Horta BL, Oliveira ALB, Kaufmann RAC, Duquia R, Diniz A, Motta LH, Centeno MS, Estanislau G, Gomes L. Risco de câncer de pulmão, laringe e esôfago atribuível ao fumo . *Rev. Saúde Pública* 2002; 36(2): 129-134.
- Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms. *Arch Surg* 1977; 99: 1786.
- Morita M, Kuwano H, Ohno S, Sugimachi K, Seo Y, Tomoda H, Furusawa M, Nakashima T. Multiple occurrence of carcinoma in the upper aerodigestive tract associated with esophageal cancer: reference to smoking, drinking and family history. *Int J Cancer* 1994; 58: 207-10.
- Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal

- squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:517-21
- Muto M, Horimatsu T, Ezoe Y, Morita S, Miyamoto S. Improving visualization techniques by narrow band imaging and magnification endoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1333-46.
- Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S. Narrow band imaging: a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:S16-20.
- Muto M, Minashi K, Yano T, Saito Y, Oda I, Nonaka S, Omori T, Sugiura H, Goda K, Kaise M, Inoue H, Ishikawa H, Ochiai A, Shimoda T, Watanabe H, Tajiri H, Saito D. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1566-72. Epub 2010 Feb 22.
- Muto M, Nakane M, Katada C, sano Y, Ohtsu A, Esumi H, Ebihara S, Yoshida S. Squamous cell carcinoma in situ at oropharyngeal and hypopharyngeal mucosal sites. *Cancer* 2004;101:1375–1381.
- Muto M, Sano Y, Fujii S, Ochiai A, Yoshida S. Endoscopic diagnosis of intraepithelial squamous neoplasia in head and neck and esophageal mucosal sites. *Dig Endosc* 2006; 18: 2–5.
- Nakamizo M, Kamata S, Kawabata K, Takahashi H, Nigauri T, Hoki K, Uchida M, Hiyama T. Multiple primary cancers in patients with head and neck cancer and history of tobacco smoking and drinking. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1993; 96:1501-9.
- Newkirk KA, Holsinger FC. Cancers of the head and neck. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM. The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook.4^o Ed. Philadelphia. Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.145-66.
- Panosetti E, Arnold W, Müller W. Site and incidence of multiple cancers in patients with squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract. Klinik für Hals-Nasen-Ohren-Krankheiten, Hals- und Gesichtschirurgie, Kantonsspital Luzern. *Laryngorhinootologie* 1990;69:449-53.
- Paraf F, Fléjou JF, Potet F, Molas G, Fékété F. Esophageal squamous carcinoma in five patients with barret's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1992;87: 746-50

- Pastorino U, De Vries N, van Zandwijk N. Euroscan: EORTC study on screening and chemoprevention with vitamin A and/or N-acetyl cystein. *Eur Cancer News* 1988; 1: 1-3.
- Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, Massard G, Velten M, Haegele P, Schraub S. Systematic esophageal endoscopy screening in patients previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12(5):643-6.
- Piazza C, Cocco D, Del Bon F, Mangili S, Nicolai P, Majorana A, Bolzoni Villaret A, Peretti G. Narrow band imaging and high definition television in evaluation of oral and oropharyngeal squamous cell cancer: a prospective study. *Oral Oncol* 2010;46:307-10. Epub 2010 Feb 26.
- Priante AVM, Carvalho AL, Kowalski LP. Segundo tumor primário em pacientes com câncer das vias aerodigestivas superiores. *Braz J Otorhinolaryngol* 2010;76:251-6.
- Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, Parkin DM. An overview of cancer survival in developing countries. In: Sankaranarayanan R, Black RJ, Swaminathan R, Parkin DM (eds): *Cancer survival in developing countries*. Lyon, France, *International Agency for Research on Cancer*. IARC Scientific
- Santos LCO, Cangussu MCT, Batista OM, Santos JP. Câncer bucal: amostra populacional do estado de Alagoas em hospital de referência. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009;75:524-9.
- Savary M, Monnier Ph, Pasche R, Brossard E, Pasche P, Lang F. Multiple primary malignancies. *Adv Otorhinolaryngol* 1991; 46: 165-75.
- Scherübl H, Steinberg J, Schwertner C, Mir-Salim P, Stölzel U, de Villiers EM. Coincidental squamous cell cancers of the esophagus, head, and neck: risk and screening. *Klinik für Innere Medizin. HNO* 2008;56:603-8
- Schirmer CC, Gurski R, Castro MAA, Madruga GSP, Pedroso FL, Krueel CDP, Brentano L. Neoplasias associadas ao carcinoma epidermóide do esôfago. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43(4).
- Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, Lacau-Saint-Guily J, Laugier A, Schlienger M. Synchronous and metachronous head and neck carcinoma. *Cancer* 1994; 74: 1933-8.

- Shah JP, Cendon RA, Farr HW, Strong EW. Carcinoma of oral cavity: factors affecting treatment failure at the primary site and neck. *Am J Surg* 1976;132:504-7.
- Shah AR, Hoover EL, Mitrani M, Marti JR, Krespi YP. Synchronicity, multicentricity, and metachronicity of head and neck cancer. *Head Neck Surg* 1988;10:225-228.
- Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancers of the head and neck. *CA Cancer J Clin* 1995;45:352-68.
- Sharma P, Bansal A, Mathur S, Wani S, Cherian R, McGregor D, Higbee A, Hall S, Weston A. The utility of a narrow band imaging endoscopy system in patients with Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):167-75.
- Silva PSL, Leão VML, Scarpel RD. Caracterização da População Portadora de Câncer de Boca e Orofaringe Atendida no Setor de Cabeça e Pescoço em Hospital de Referência na Cidade de Salvador-BA. *Rev CEFAC* 2009;11S(3):441-447.
- Slaughter, D P, Southwick H W, Smejkal W. Field Cancerization in Oral Stratified Squamous Epithelium: Clinical Implications of Multicentric Origin. *Cancer* 1953;6: 963-68.
- Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, Saslow D, Shah M, Brawley OW. Cancer screening in the United States, 2011. A review of current America Cancer Society Guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2011;61:8-30
- Son YH, Kapp DS. Oral cavity and oropharyngeal cancer in a younger population: review of literature and experience at Yale. *Cancer* 1985;55:441-4.
- Souza A, Stevaux OM, Santos GG, Marcucci G. Epidemiologia do carcinoma epidermóide da mucosa bucal – contribuição ao estudo sobre três variáveis: sexo, faixa etária e raça. *Rer Odontol Unicid* 1996; 8:127-34.
- Takano JH, Yakushiji T, Kamiyama I, Nomura T, Katakura A, Takano N, Shibahara T. Detecting early oral cancer: narrowband imaging system observation of the oral mucosa microvasculature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39:208-13.
- Tincani AJ, Brandalise N, Andreollo NA, Lopes LR, Montes CG, Altemani A, Martins AS. A importância da endoscopia digestiva com solução de lugol no diagnóstico de câncer superficial e displasia em esôfago de doentes com neoplasias de cabeça e pescoço. *Arq Gastroenterol* 2000;37:107-113.
- Toneto Jr JE. Carcinoma epidermóide de esôfago associado às neoplasias de cabeça e pescoço. Estudo da frequência e valor da cromoendoscopia no

- diagnóstico de lesões precursoras e neoplásicas assintomáticas [Dissertação]. Porto Alegre (RS): Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 1998.
- Torloni H, Brumini R. Frequência e distribuição dos tumores malignos primários: generalidades em cabeça e pescoço. In: Registro nacional de tumores. Rio de Janeiro: Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas. Ministério da Saúde; 1978.
- Ugumori T, Muto M, Hayashi R, Hayashi T, Kishimoto S. Prospective study of early detection of pharyngeal superficial carcinoma with the narrowband imaging laryngoscope. *Head Neck* 2009;31:189-94.
- Veek EB, Ribas MO, Fontanella VRC, Lorandi CSA. Estudo epidemiológico dos carcinomas espinocelulares na cavidade bucal. Ver *Odonto Ciência* 1992; 7:25-34.
- 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* 1984;6:734-37.
- Vrabec DP. Multiple primary malignancies of the upper aerodigestive system. *Ann Otol Laryngol Rhinol* 1979; 88:846-54.
- Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer* 1932;16:1358-1414.
- Watanabe A, Tsujie H, Taniguchi M, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. Laryngoscopic detection of pharyngeal carcinoma in situ with narrowband imaging. *Laryngoscope* 2006;116:650-4.
- Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, Smith D. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer? *Surgery* 1979;86:493-6.
- Yoshida T, Inoue H, Usui S, Satodate H, Fukami N, Kudo SE. Narrow-band imaging system with magnifying endoscopy for superficial esophageal lesions. *Gastrointest Endosc* 2004;59:288-95.

ANEXO I: Aprovação do Comitê de Ética



Comitê de Ética em Pesquisa

CEP

Para: Domingos Boldrini Jr.

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 19/11/2010

Projeto de Pesquisa: **411/2010**

Prezado (a) Senhor (a),

Vimos, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou em reunião de 18/11/2010 o projeto de pesquisa **411/2010 “Pesquisa de segunda neoplasia em boca e orofaringe em pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago, pulmão, boca e orofaringe através da técnica de “narrow band imaging (NBI)”** e decidiu que o mesmo encontra-se **Aprovado**.

Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP, relatórios semestral e final, bem como possíveis emendas e novos termos de consentimento livre e esclarecido, notifique qualquer evento adverso sério ocorrido no centro e novas informações sobre a segurança do estudo a fim de se fazer o devido acompanhamento.

Atenciosamente,

Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos

ANEXO II: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



“Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE) para a realização de Oroscofia na Pesquisa de uma Segunda Neoplasia”

Este termo tem por finalidade fornecer todas informações referentes ao exame e obter o seu consentimento.

A oroscopia é um exame que tem por finalidade avaliar a cavidade oral e orofaringe na pesquisa de um segundo tumor primário ou uma lesão pré neoplásica ou ainda avaliar com maior precisão o tamanho da lesão tumoral caso exista.

Durante o exame o médico poderá realizar biópsia (retirada de pequeno fragmento) para análise microscópica.

Não há a necessidade de jejum.

Medicações de uso diário como, por exemplo, para diabetes, doenças cardíacas ou hipertensão arterial devem ser tomados normalmente.

Poderá ser usado anestesia tópica com xylocaina spray 10%(anestésico). Este tem gosto amargo e causa sensação de adormecimento da língua e ainda dar a sensação de “falta de ar”.

Duvidas que surjam poderão ser esclarecidas no dia da solicitação do exame ou no dia da realização do mesmo. Situações diversas poderão ser resolvidas pelo telefone 17/3321-6600 entrando em contato com médico que realizará o exame (Dr. Domingos Boldrini Junior).

AUTORIZAÇÃO

Autorizo a realização do exame assim como as medidas que forem necessárias em eventuais complicações e considero-me suficientemente esclarecido(a), pois as explicações por mim, familiar ou responsável legal foram prestadas.

Paciente/ Responsável: _____

Médico: _____ Data: ___ / ___ / ___

ANEXO III – Ficha de Coleta de dados

1	Identificação (número da ficha)	
2	Nome do paciente	
3	RGH	
4	Data de nascimento (DD/MM/AA) ___/___/___	
5	Data da admissão (DD/MM/AA) ___/___/___	
6	Tempo de história de evolução do tumor (em meses)	
7	Tipo de tumor primário 1-Boca 2-Orofaringe 3-Pulmão 4-Esôfago	
8	Estádio Clínico pré tratamento 0-0; 1-I; 2-II A; 3-III; 4-IIVa; 5-IVb; 6-IVc; 99-ignorado	
9	Tamanho do tumor ao exame físico no primeiro atendimento 1 – T1 2 – T2 3 – T3 4 – T4	
10	Tamanho do tumor pela NBI (EF) 1 – T1 2 – T2 3 – T3 4 – T4	
11	Status linfonodal (clínico) 1 – N1 2 – N2a 3 – N2b 4 – N3 5 – não avaliável 6- N0	
12	Status metástase (clínico) 1 – sim 2 – não 3 - não avaliável	
13	Data da biópsia (1º bx, independente se de fora) (DD/MM/AA) ___/___/___	
14	Sexo 1 – Masculino 2 – Feminino	
15	Fumante 1 – sim 2 – não 3 – ex- fumante	
16	Etilista 1 – sim 2 – não 3 – ex- etilista	
17	Grau nuclear 1 - G I 2 - G II 3 - G III 4 - ignorado	
18	Invasão angiolinfática 1-sim 2-não 3 – não avaliável	
19	RX Tórax 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático	
20	CT Pescoço 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático 5- Não realizada	
21	CT Tórax 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático 5- Não realizada 6- Metástase locoregional	
22	CT do tumor primário: 1 – T1 2 – T2 3 – T3 4 – T4 5- Inespecífica	
23	CT Abdome: _____ 1- Normal 2- Alteração inespecífica 3 – Duvidoso 4- Metastático 5- Não realizada	
24	Exclusão do protocolo: 0 – Não 1 – Sim: _____	
25	Motivo exclusão do Protocolo 1 – Excluído 2 - Não excluído	
26	Segunda Neoplasia Primária: 0 – Ausente 1 – Presente	
27	Segunda Neoplasia Primária 0 – Ausente 1 – Lesão suspeita EF 2-Lesão suspeita EF+NBI 3- Lesão suspeita NBI 4- lesão pré neoplásica	
28	Facilitação da visualização dos limites da lesão pela NBI 0 – Sim 1 – Não	
29	Caráter clínico da lesão da segunda neoplasia 0 – infiltrativo 1- úlcero infiltrativo 2 – vegetante 3 – ulcerado	
30	Presença de lesão pré neoplásica 0 – não 1 – sim	
31	Local da lesão pré neoplásica 1- boca 2 – orofaringe 3- ao redor da lesão primaria	
32	Anátomo patológico da lesão primaria 1- sim 2 – não	
33	Identificação de lesão benigna 1- sim 2- não	
34	Anátomo patológico lesão benigna 1- Confirma benignidade 2- Maligno 3- Sem biópsia	
35	Anátomo patológico da 2ª neoplasia primaria 1- processo inflamatório 2 – atipia 3- carcinoma 4- outras	
36	Caráter clínico da lesão da neoplasia primária 0 – infiltrativo 1- úlcero infiltrativo 2- vegetante 3- ulcerado 4- eritroplásico 5 – submucoso	
37	Anátomo patológico da lesão pré neoplásica 1 - processo inflamatório 2 – atipia 3- carcinoma 4- outras	
38	Local da segunda neoplasia primária 1- boca 2- orofaringe 3- esôfago 4- pulmão 5- outro subsítio	

ANEXO IV – Aprovação pelo Comitê de Ética frente a mudança do Título do projeto



Comitê de Ética em Pesquisa CEP

Para: Domingos Boldrini Junior

De: Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Data: 28/01/2011

Projeto de Pesquisa: **411/2010**

Prezado (a) Senhor (a),

Venho, por meio desta, informar que o Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos analisou e aprovou o adendo para mudança do título inicial do projeto **411/2010** “Pesquisa de segunda neoplasia em boca e orofaringe em pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago, pulmão, boca e orofaringe através da técnica de “narrow band imaging (NBI)”, para “Pesquisa de segunda neoplasia em boca e orofaringe em pacientes portadores de carcinoma espinocelular (CEC) de esôfago, boca e orofaringe através da técnica de “narrow band imaging (NBI)”.

Atenciosamente,

*Dr. Renato José Affonso Junior
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital de Câncer de Barretos*