CESAR AUGUSTO SIMÕES

Uso da solução de Lugol para a detecção de segundos tumores primários de boca e orofaringe em portadores de carcinoma epidermóide na cabeça e pescoço: correlação dos achados na histopatologia com a imunoexpressão do p53 e metalotioneína

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

**Área de Concentração: Clínica Cirúrgica
Orientador: Prof. Dr. Alberto Rossetti Ferraz**

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Simões, Cesar Augusto

Uso da solução de Lugol para a detecção de tumores primários de boca e orofaringe em portadores de carcinoma epidermóide na cabeça e pescoço : correlação dos achados na histopatologia com imunexpressão do p53 e metalotioneína . -- São Paulo, 2009.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Alberto Rossetti Ferraz.

Descritores: 1.Segundos tumores primários 2.Neoplasias bucais 3.Carcinoma de células escamosas 4.Estudos prospectivos 5.Prevalência 6.Agentes corantes/uso diagnóstico 7.Proteína supressora de tumor p53 8.Metalotioneína

USP/FM/SBD-073/09

À PATRÍCIA, Minha amada esposa e companheira,
pelo apoio, amor, carinho, dedicação e compreensão

Aos meus filhos RAFAEL AUGUSTO e ANA SOFIA,
razões de minha vida e das conquistas, incluindo esta tese
pelo estímulo a continuar os estudos

À ANGELA e RICARDO, minha querida mãe e meu avô
Pelo exemplo e incentivo

AGRADECIMENTOS

A todos os pacientes que, pelo seu sofrimento, permitiram nossos estudos e conclusões, e nos levaram a encontrar os meios para promover o melhor diagnóstico e tratamento de suas afecções.

A Faculdade de Medicina da USP, onde iniciei minha carreira médica e aprendi que sem o suor do trabalho nada se consegue.

Ao Prof. CESAR TIMO-IARIA *in memoriam*, Professor Titular do Departamento de Fisiologia da Universidade de São Paulo, um exemplo de dedicação, com quem aprendi meus primeiros passos na iniciação científica, além de me ensinar a ser cada vez mais humilde à medida que aumenta meu conhecimento, e a ter a compaixão pelos doentes que cuido.

Ao Prof. Dr. ALBERTO ROSSETTI FERRAZ, Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FM-USP e meu orientador, que permitiu meu crescimento e desenvolvimento no serviço bem como a concretização desta tese. Meu sincero “muito obrigado” por ter acreditado em mim.

Ao Dr. MARCELO DÓRIA DURAZZO, Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FM-USP, e meu grande amigo. Mestre responsável pela minha formação em cirurgia de cabeça e pescoço, que desde a cirurgia geral me acolheu transmitindo seus ensinamentos, pela amizade, confiança, e horas de sono dispensadas para meu auxílio.

Ao Prof. Dr. CLÁUDIO ROBERTO CERNEA, Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FM-USP, pelo carinho na formação, bem como a colaboração e as orientações na execução desta tese.

Ao Prof.. Dr. LENINE GARCIA BRANDÃO, Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FM-USP, pela colaboração e as orientações na execução desta tese.

À Dra. MARÍLIA D'ELBOUX GUIMARÃES BRESCIA, Médica Preceptora do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FMUSP pela colaboração e as orientações na execução desta tese.

Ao Dr. FÁBIO LUIZ DE MENEZES MONTENEGRO, Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FM-USP, pelos conselhos, o carinho e as orientações na execução desta tese.

Ao Dr. MAURY ANTONIO SAMPAIO, Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FM-USP, um exemplo de superação das dificuldades, por ter me ensinado a fazer o exame de Laringoscopia Direta e ter me orientado nos primórdios desta tese.

Ao Prof. Dr. MARCO AURÉLIO VALMONTES KULCSAR, Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FM-USP, pelo

apoio nas horas difíceis e por ter me ensinado a utilizar o nasofibroscópio da disciplina, bem como as orientações desta tese.

Ao Prof. Dr. PEDRO MICHALUART JÚNIOR, Médico Assistente do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FM-USP, por ter me auxiliado no seguimento dos casos desta tese, bem como o apoio e a confiança prestados.

Ao Dr. JOÃO CARLOS DAS NEVES PEREIRA, Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia Torácica, amigo desde a época acadêmica e do exército, pelas orientações e apoio prestados.

A Prof. Dra. ANGELA CRISTINA VALLE, minha orientadora de iniciação científica no Laboratório de Neurofisiologia na época acadêmica, com a qual tive a oportunidade de realizar meus primeiros trabalhos científicos.

À Prof. Dra. MARINA HELENA CURY GALLOTTINI DE MAGALHÃES, Titular da Disciplina de Patologia Bucal, da FO-USP, pelo auxílio na execução dos testes imunohistoquímicos, e pela oportunidade de freqüentar seu laboratório, bem como os conselhos e as orientações desta tese.

À Pós Graduanda FLÁVIA CALÓ A. XAVIER, pelo auxílio na confecção e análise das lâminas de imunohistoquímica, bem como sua dedicação em me tornar mais claros os resultados desta tese.

À Dra. SÍLVIA VANESSA LOURENÇO, Patologista do HC-FMUSP e FO-USP, pela criteriosa análise das lâminas do HE desta tese.

Ao Prof. Dr. DÉCIO DOS SANTOS PINTO JÚNIOR, Professor Assistente da FO-USP pelo auxílio na elaboração do método e a análise imunológica desta tese

À Auxiliar de enfermagem Sra GLÓRIA, a Glorinha do ambulatório A1CA, pelo auxílio prestado nos exames dos pacientes desta tese, bem como a delicadeza no trato com os pacientes.

Ao Técnico de Enfermagem Sr MAURÍCIO, do ambulatório A1CA, pela força e carinho nas palavras durante os difíceis momentos deste trabalho.

À toda equipe de enfermagem e voluntárias do ambulatório do serviço de cabeça e pescoço.

A todos os demais professores, médicos e amigos do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC FM-USP.

Ao Serviço de Anatomia Patológica do HC-FMUSP pelo fornecimento das lâminas e blocos de parafina para o estudo imunológico desta tese.

À Minha sogra Sra MARIA APARECIDA SIMÕES pela ajuda indireta na confecção deste trabalho.

À Minha cunhada Srta. PAULA SIMÕES, pela revisão e traduções desta tese.

À Sra THAIS COCARELLI, estatística do HC-FMUSP pelas orientações estatísticas prestadas em momentos difíceis para a finalização desta tese.

À secretária da pós-graduação em clínica cirúrgica Sra ELIANE, por toda colaboração, orientação e amizade durante os anos deste trabalho.

Aos amigos e colegas de trabalho Dr. MILTON INOUE, Dr. EMÍLIO LOPES COUTO, Dr. SÉRGIO MONTEIRO UCHOA, Dr. DANIEL MARIN, Dr. AKASH PRAKASAN, Dr. CRISTIAN CAMPOS e ao 1º TEN Médico JÚLIO, pela ajuda nos momentos difíceis para a concretização desta tese.

A todos que direta ou indiretamente colaboraram na elaboração desta tese.

A persistência é o caminho do êxito.

Charles Chaplin

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com a *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

GLOSSÁRIO DE SIGLAS

A1CA 6000:	Ambulatório de Laringoscopia da CCP HC-FMUSP
<i>Ca in situ:</i>	Carcinoma in situ
CAPPesq: CEC	Comissão de Ética para Análise e Pesquisa do HC-FMUSP Carcinoma espino-celular
CCP:	Cirurgia de Cabeça e Pescoço
CP:	Cabeça e Pescoço
FO-USP:	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
HCnet	Sistema provedor de acesso ao prontuário eletrônico do HC-FMUSP
HE:	Hematoxilina-eosina
MT:	Metalotioneína
OMS:	Organização Mundial de Saúde
STP:	Segundo Tumor Primário
tu:	tumor
UICC	União Internacional Contra o Câncer
WHO:	<i>World Health Organization</i> – Organização Mundial de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo normal da fosforilação da proteína P53.	22
Figura 2: Fotografia de lesão hipocorada cujo exame anátomo patológico foi carcinoma invasivo de soalho.	65
Figura 3: Fotografia de lesão hipocorada cujo exame anatomopatológico foi lesão de baixo risco.	65
Figura 4. Fotografia de lesão hipocorada jugal D cujo exame anátomo patológico foi lesão de baixo risco.	66
Figura 5: Aspecto da coloração normal em região da orofaringe extendendo-se até a hipofaringe.	66
Figura 6. Aspecto de lesão hipocorada em língua oral direita, cujo exame anátomo patológico evidenciou carcinoma moderadamente diferenciado.	67
Figura 7. Imunoexpressão do p53 considerada acima de 50% em CEC moderadamente diferenciado.	79
Figura 8. Imunoexpressão do p53 considerada abaixo de 50% em CEC moderadamente diferenciado.	79
Figura 9. Imunoexpressão da MT considerada acima de 50% em CEC moderadamente diferenciado.	80
Figura 10. Imunoexpressão da MT considerada abaixo de 50% em CEC pouco diferenciado.	80

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Anticorpos, preparação dos antígenos, diluição e tempo de incubação e clones usados na imunohistoquímica.	44
Tabela 2. Distribuição dos pacientes conforme a localização e estadiamento dos tumores prévios ao estudo no grupo A.	52
Tabela 3. Distribuição dos pacientes conforme a localização e estadiamento dos tumores prévios ao estudo no grupo B.	53
Tabela 4: Prevalência de segundos tumores primários de acordo com o estadiamento do tumor índice no grupo A.	54
Tabela 5: Prevalência de segundos tumores primários de acordo com o estadiamento do tumor índice no grupo B.	54
Tabela 6: Distribuição dos pacientes conforme o consumo semanal de etanol e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo A.	55
Tabela 7 : Distribuição dos pacientes conforme o consumo semanal de etanol e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo B.	56
Tabela 8: Distribuição conforme a duração do consumo de etanol (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço, grupo A.	57
Tabela 9: Distribuição conforme a duração do consumo de etanol (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço, grupo B.	57
Tabela 10: Distribuição dos pacientes conforme o índice de álcool e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo A.	58
Tabela 11: Distribuição dos pacientes conforme o índice de álcool e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo B.	58
Tabela 12: Distribuição dos pacientes conforme a duração do tempo de consumo de tabaco (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cirurgia de cabeça e pescoço no grupo A.	59
Tabela 13: Distribuição dos pacientes conforme a duração do tempo de consumo de tabaco (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cirurgia de cabeça e pescoço nos grupo B.	60

Tabela 14: Distribuição dos pacientes conforme o número de cigarros/dia e a prevalência de segundo tumor primário em CCP, no grupo A.	60
Tabela 15: Distribuição dos pacientes conforme o número de cigarros/dia e a prevalência de segundo tumor primário em CCP, no grupo B.	61
Tabela 16: Distribuição dos pacientes conforme o índice de Brinkman (número de cigarros/dia X anos de consumo) e a prevalência de segundo tumor primário de cabeça e pescoço, no grupo A.	61
Tabela 17: Distribuição dos pacientes conforme o índice de Brinkman (número de cigarros/dia X anos de consumo) e a prevalência de segundo tumor primário de cabeça e pescoço, no grupo B.	62
Tabela 18: Características clínicas das lesões encontradas no grupo A, suas localizações e seu diâmetro aproximado.	63
Tabela 19: Características clínicas das lesões encontradas no grupo A, suas localizações e seu diâmetro aproximado.	64
Tabela 37: Sítios que apresentaram lesões hipocoradas e normocoradas após o uso do lugol, com seus respectivos diagnósticos e tumores primários.	anexo
Tabela 20: Resumo dos resultados obtidos no grupo B	68
Tabela 21: Análise das áreas destacadas pela coloração com Lugol e o diagnóstico de câncer:	69
Tabela 22: Distribuição dos pacientes conforme localização do segundo tumor primário diagnosticado nos grupos A e B	70
Tabela 23: Prevalência de pacientes com mais de um STP	71
Tabela 24: Paciente e o tempo diagnóstico após primeiro exame nos pacientes do grupo A	72
Tabela 25: Pacientes e o tempo diagnóstico dos STP após primeiro exame nos pacientes do grupo B	72
Tabela 26: Diagnóstico do tu índice, lesões hipocoradas e controles e seus respectivos sítios	74
Tabela 27 Resultado da análise das proteínas p53 e Metalotioneína, onde 0 corresponde a marcação de menos de 5% de células, 1 de 5 a menos de 50% e 2 igual ou acima de 50%, com seus respectivos diagnósticos histopatológicos.	77

Tabela 28: Expressão do p53 no tumor índice relacionado à recidiva/persistência da lesão.	81
Tabela 29: Imunoexpressão da proteína Metalotioneína do tu índice e a recidiva ou persistência do mesmo.	82
Tabela 30: Expressão da Metalotioneína do tu índice com relação à Imunoexpressão da proteína p53.	83
Tabela 31: Expressão da Metalotioneína do tu índice com relação à Imunoexpressão da proteína p53.	83
Tabela 32: Avaliação da expressão da proteína p53 em pacientes que tiveram morte relacionada ao tumor.	84
Tabela 33: Avaliação da expressão da Metalotioneína em pacientes que tiveram morte relacionada ao tumor.	85
Tabela 34: Avaliação da expressão do p53 em pacientes que tiveram um segundo tumor primário em boca e orofaringe.	86
Tabela 35: Avaliação da expressão da Metalotioneína em pacientes que tiveram um segundo tumor primário em boca e orofaringe.	86
Tabela 36: Descrição da imunoexpressão do p53 e Metalotioneína nos tumores índices e nos segundos tumores primários.	87

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ingestão média semanal de etanol.	38
Quadro 2. Tempo de consumo de etanol.	38
Quadro 3. Índice de álcool.	40
Quadro 4. Número de cigarros consumido em um dia.	40
Quadro 5. Tempo de tabagismo.	41
Quadro 6. Índice de Brinkman.	41
Quadro 7. Supraglote	102
Quadro 8. Glote	102
Quadro 9. Subgolte	103
Quadro 10. Todas as localizações	103
Quadro.11. Grupamentos por estádios laringe	103
Quadro 12. Orofaringe	104
Quadro 13. Hipofaringe	104
Quadro 14. Orofaringe e hipofaringe	104
Quadro 15. Grupamento por estádios (orofaringe e hipofaringe	105
Quadro 16. Nasofaringe	105
Quadro 17 Grupamento por Estádio Nasofaringe	106
Quadro 18. Lábio, cavidade oral	106
Quadro 19. Grupamento por Estádio lábio e cavidade oral	107

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição da classificação dos tumores no grupo A	
Gráfico 2: Distribuição da classificação dos tumores no grupo B	

RESUMO

SIMÕES CA. Uso da solução de Lugol para a detecção de segundos tumores primários de boca e orofaringe em portadores de carcinoma epidermóide na cabeça e pescoço: correlação dos achados na histopatologia com a imunoexpressão de p53 e metalotioneína. São Paulo, 2009. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

O diagnóstico precoce dos Segundos Tumores Primários (STP) em pacientes já tratados por um carcinoma de cabeça e pescoço deve ser realizado, pois possibilita um tratamento resolutivo com baixa morbidade. O objetivo deste trabalho é avaliar se a cromoscopia com Lugol permite uma melhora na identificação de lesões malignas ou pré malignas em fases iniciais na boca e orofaringe, bem como se a imunoexpressão do p53 e da Metalotioneína no tumor índice predizem o aparecimento de um STP. Foi realizado um estudo prospectivo onde dois grupos comparáveis de portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço foram formados (um com 106 pacientes e outro com 105 pacientes). Foram acompanhados durante um período médio de 25 meses aproximadamente. No primeiro grupo (grupo A) não foram utilizados corantes, já no segundo (grupo B) utilizou-se o Lugol. Foi observado um número de diagnósticos 200% maior no grupo em que foi utilizada a coloração de Lugol (grupo B) em relação ao grupo A. A imunoexpressão aumentada do p53 no tumor índice foi estatisticamente significante quando o paciente desenvolveu um segundo tumor primário diagnosticado pelo Lugol, não visível sem o corante, o que não ocorreu com a metalotioneína.

SUMARY

SIMÕES CA. Using the Lugol's solution for detection of seconds primary tumors of oral and oropharyngeal in patients with head and neck squamous cell carcinoma: correlation of histopathology findings with immunohistochemical p53 expression and metallothionein. São Paulo, 2009. Tese (Ph.D.) – Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

The early diagnosis of seconds primary tumors (STP) in patients already treated for carcinoma of the head and neck should be done, because enables a resolute treatment with low morbidity. The objective of this paper is to evaluate whether chromoscopia using Lugol's solution allows an improvement in the identification of malignant or pre malignant lesions in early stages in the mouth and oropharynx, and whether the expression of P53 and metallothionein in tumor index predict the emergence of a STP. A prospective study was conducted, where two groups statistically similar of patients with head and neck squamous cell carcinoma (one with 106 patients and another with 105 patients) were followed-up for a median period of 25 months, approximately. In the first group dyes were not used, and in the second Lugol's solution was employed. It was observed a number of diagnoses 100% higher in the group that Lugol's solution was used. The increasing of P53 expression in tumor index was statistically significant when the patient developed a second primary tumor diagnosed by Lugol, not visible without dye, which has not occurred with metallothionein.

INDICE

ÍNDICE

GLOSSÁRIO DE SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE GRAFICOS

RESUMO

SUMMARY

INDICE

1. INTRODUÇÃO	01
2. OBJETIVOS	08
3. REVISÃO DA LITERATURA	11
3.1 Associação de tumores na cabeça e pescoço.	11
3.2 Fatores de risco do carcinoma epidermóide em boca e orofaringe	13
3.3 Biologia Molecular do Carcinoma epidermóide da cavidade oral	15
3.3.1 Conceito da “cancerização de campo e segundos tumores primários	15
3.3.2 Progressão Genética	17
3.4 Genes “controladores” do câncer	18
3.4.1 A proteína P53	19
3.5 Metalotioneínas	23
3.6 Testes para detecção precoce do câncer oral e orofaringe	26
3.7 Azul de Toluidina na detecção precoce de segundos tumores primários	28
3.8 Emprego da solução de Lugol na medicina e seu uso na cavidade oral	29
3.9 Semelhanças entre os epitélios da boca, orofaringe e esôfago	31
4. METODOS	33
4.1 Casuística	34
4.2 Exame clínico da boca e orofaringe (oroscopy) e exame fibroscópico da faringe e laringe	35
4.3 Caracterização de tumor índice e segundo tumor primário	36
4.4 Variáveis:	37
4.4.1 Demográficas	37
4.4.2 Sítio dos tumores índices e segundos primários e Estadiamento	37
4.4.3 Fatores de risco: Consumo de álcool e tabaco	38
4.4.3.1 Consumo de álcool	38
4.4.3.2 Consumo de Tabaco	40
4.5 Critérios de diagnóstico histopatológico	41
4.6 Análise imunoistoquímica	42

4.6.1	Preparação das lâminas	42
4.6.2	Análise das Lâminas	45
4.7	Coleta dos dados e análise estatística	46
5.	RESULTADOS	49
5.1	Casuística	49
5.2	Idade	49
5.3	Sexo	50
5.4	Tumor índice	50
5.5	Estadiamento do tumor índice	52
	5.5.1. Relação entre estadiamento do tumor índice e segundo tumor primário de cabeça e pescoço	53
5.6	Consumo de álcool	54
	5.6.1 Quantidade de álcool	55
	5.6.2 Tempo de consumo de álcool	56
	5.6.3 Índice de álcool	57
5.7	Consumo de tabaco	59
	5.7.1 Tempo de tabagismo	59
	5.7.2 Quantidade de tabaco consumido	60
	5.7.3 Índice de Brinkman	61
5.8	Exames	62
	5.8.1 Exame convencional	62
	5.8.2 Exame cromoscópico	64
	5.8.2.1 Áreas hipocoradas	64
	5.8.2.2 Áreas normocoradas	68
	5.8.2.3 Análise do método cromoscópico	69
5.9	Seguimento	69
	5.9.1 Intervalo entre o primeiro exame e o diagnóstico do segundo primário em boca e orofaringe:	71
5.10	Mortalidade	73
5.11	Análise semi-quantitativa das proteínas p53 e Metalotioneína nos tumores índices e nas áreas hipocoradas e normocoradas biopsiadas no grupo B.	73
	5.11.1 Casuística	73
	5.11.2 Diagnósticos	74
	5.11.3 Correlação entre a imunexpressão da proteína p53 do tumor índice e a recidiva ou persistência do mesmo	81
	5.11.4 Correlação entre a imunexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice e a recidiva ou persistência do mesmo	81
	5.11.5 Imunexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice com relação à Imunexpressão da proteína p53 também no tumor índice	82
	5.11.6 Associação da proteína p53 com Metalotioneína no tumor índice com a recidiva/persistência tumoral	83
	5.11.7 Correlação entre a imunexpressão da proteína p53 do tumor índice e a morte relacionada ao tumor	84
	5.11.8 Correlação entre a imunexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice e a morte relacionada ao tumor	84
	5.11.9 Correlação da proteína p53 do tumor índice com o aparecimento de um segundo tumor primário em boca e orofaringe	85

5.11.10 **Correlação da proteína Metalotioneína do tumor índice com o aparecimento de um segundo tumor primário em boca e orofaringe** 86

5.11.11 **Correlação da expressão da Metalotioneína e da proteína p53 no tumor índice com a expressão no segundo tumor primário, displasias de baixo risco e alto risco** 87

6 DISCUSSÃO

6.1 **Introdução**

6.2 **Frequência de segundos tumores primários em cabeça e pescoço**

6.3 **Fatores associados para desenvolvimento de segundos tumores primários em cabeça e pescoço**

6.3.1 **Idade e sexo**

6.3.2 **Relação entre localização do tumor índice e o segundo tumor primário de cabeça e pescoço**

6.3.3 **Relação entre estadiamento do tumor índice e o desenvolvimento de segundo tumor primário em cabeça e pescoço**

6.3.4 **Consumo de álcool e tabaco**

6.4 **Comparação entre o exame convencional e a cromoscopia na detecção de lesões neoplásicas em cabeça e pescoço**

6.5 **Análise Imunoistoquímica do p53 e Metalotioneína**

6.6 **Considerações Finais**

7 CONCLUSÃO

8. APÊNDICES

8.1 **Quadros referentes ao Estadiamento T N M dos Cânceres de Cabeça e Pescoço**

8.2 **Dados epidemiológicos dos pacientes**

8.3 **Descrição das variáveis relacionadas ao etilismo**

8.4 **Quanto ao consumo de consumo de tabaco**

8.5 **Quanto ao tumor índice e tratamento**

8.6 **Quanto à evolução**

8.7 **Quanto ao exame com Lugol grupo B**

8.8 **Quanto aos segundos tumores primários**

8.9 **Tabela 37: Sítios que apresentaram lesões hipocoradas e normocoradas após o uso do lugol, com seus respectivos diagnósticos e tumores primários**

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

10. ANEXOS

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% de todas as mortes. Os principais tipos de câncer com maior mortalidade foram: pulmão (1,3 milhão); estômago (cerca de 1 milhão); fígado (662 mil); cólon (655 mil); e mama (502 mil). Do total de óbitos por câncer ocorridos em 2005, mais de 70% ocorreram em países de média ou baixa renda (WHO, 2006). Estima-se que em 2020 o número de casos anuais seja da ordem de 15 milhões. Cerca de 60% destes novos casos ocorrerão em países em desenvolvimento. Sabe-se que pelo menos um terço dos casos novos de câncer que ocorrem anualmente no mundo poderiam ser prevenidos (INCA, 2008.).

No Brasil, as estimativas para o ano de 2008 são válidas também para o ano de 2009, e apontam que ocorreram 466.730 casos novos de câncer. Os sítios mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, seriam os de próstata e de pulmão no sexo masculino e os de mama e de colo do útero no sexo feminino. (INCA, 2008).

O câncer de cabeça e pescoço representa de 3 a 5% das neoplasias malignas no ocidente (LEE et al., 2001), e a boca é o sítio mais freqüente. São diagnosticados cerca de 300.000 casos novos anualmente no mundo (SUDBO, 2004). No Brasil, estima-se que no ano de 2008, das taxas brutas de incidência e dos números de casos novos por câncer segundo localização primária, exceto o câncer de pele do tipo não melanoma, os do

câncer de boca foi o 5º mais freqüente nos homens e o 7º entre as mulheres (INCA, 2008).

A taxa de sobrevida em 5 anos dos pacientes com câncer de boca e faringe gira em torno de 50% (ROBINSON 2006), sendo que 53% dos pacientes com câncer nestas regiões se apresentam já com doença em estágios avançados e metástases (WINGO et al., 1995 apud ROBINSON 2006).

O tratamento dos acometidos em estágios avançados é extremamente custoso e, muitas vezes, não proporciona a cura. Por outro lado, o diagnóstico em fases iniciais destes tumores é menos custoso e oferece grandes chances de cura ao doente, embora a profilaxia baseada na cessação do tabagismo e etilismo seja menos dispendiosa e melhor. Existe uma correlação entre o diagnóstico precoce e o aumento na sobrevida, em pacientes com tumores primários de cabeça e pescoço (ROBINSON, 2006).

Dos esforços supra mencionados resulta que o controle das neoplasias primárias da boca vem aumentando significativamente bem como a sobrevida dos pacientes (MCDONALD et al.,1989; SCHWARTZ et al.,1994; JONES et al., 1995). Como decorrência, um aumento nas incidências de outros tumores, também decorrentes dos efeitos nocivos do álcool e tabaco sobre os tecidos de revestimento das estruturas mais superiores dos tratos respiratório e digestório são observados. Entre 10 a 40% dos pacientes tratados com sucesso de câncer de cabeça e pescoço desenvolverão um segundo tumor primário (STP) (MACDONALD et al., 1989; HONG et al., 1990). A localização topográfica do STP mais freqüente

em pacientes tratados por tumores primários de cabeça e pescoço é a própria região da cabeça e pescoço (até 40%). Em segundo lugar figuram os pulmões (27 a 31%) e em terceiro, o esôfago (9 a 16%) (LEÓN et al., 1999; HERRANZ et al., 2000; GUARDIOLA et al., 2004; KAWATA et al., 2006).

Para o seguimento dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço, alguns autores sugerem diferentes métodos para detecção precoce de lesões em boca ou orofaringe: a inspeção rotineira da cavidade oral com os sítios mais freqüentes de câncer, uso do azul de toluidina para pesquisa de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas não visíveis, uso de corantes fluorescentes para o diagnóstico de lesões não evidentes, e a citologia esfoliativa ou biópsia/anatomopatologia de áreas suspeitas (OGDEN et al. 1991; MACLUSKEY M, OGDEN GR, 2000; JOSEPH, 2002), bem como o uso da análise espectral da mucosa (ROBINSON, MICKELSON, 2006; ROSIN et al., 2007; POH et al., 2007); porém, a falta de estudos conclusivos não nos esclarece a vantagem de se utilizar um ou outro método (KUJAN et al., 2003).

Uma solução bastante empregada para diagnósticos clínicos é a de Lugol, descrita inicialmente para detecção precoce do câncer no colo do útero (SCHILLER, 1933), sendo até hoje utilizado para tal. Teve seu uso estendido para detecção precoce de câncer do esôfago (NOTHMAN et al., 1972) na qual é largamente empregado. Entretanto, o emprego do Lugol na detecção de tumores malignos ou de lesões pré-malignas na mucosa das estruturas da cabeça e pescoço não é contemplado na literatura médica tal como ocorre no caso do colo uterino e do esôfago (SUGIMACHI et al., 1992;

OKAMURA et al., 1993; ADASHI 1993; MEYER et al. 1995;; FREITAS et al., 1999; YAMAMURO et al., 1999; LAMBERT 2007).

Recentemente um estudo envolvendo a pesquisa de segundos tumores primários em boca e orofaringe com a solução de Lugol sugeriu que esta solução apresenta bom potencial para pesquisa de neoplasias e lesões pré neoplásicas ocultas a olho nu (SIMÕES et al., 2007), porém não é claro se existe algum impacto na sobrevida e prognóstico dos pacientes que tiveram seu segundo tumor primário diagnosticado precocemente com o auxílio do corante.

Com o avanço da biologia molecular, muitas pesquisas tendem a se concentrar no processo neoplásico de lesões pré-malignas. O uso rotineiro de corantes como o Azul de Toluidina no seguimento de pacientes com tumores de cabeça e pescoço relacionados ao álcool e tabaco pode elevar as chances de diagnóstico das displasias (EPSTEIN et al., 1997; KUJAN et al., 2003; ZHANG et al.; 2005), favorecendo assim, o estudo molecular destas lesões.

Os esforços de muitos estudos são direcionados à descoberta e ao entendimento de vias moleculares na inicialização e progressão tumoral (SUDBO, 2004; KUPFERMAN et al., 2006) onde proteínas funcionam como “alvos” diagnósticos ou terapêuticos. Dessas proteínas, destacam-se a p53, muito abordada na literatura da última década, e a Metalotioneína, cuja expressão em tumores de cabeça e pescoço ainda é pouco abordada (CARDOSO et al., 2002; KUPFERMAN et al., 2006).

No campo das proteínas supressoras tumorais, a P53 é amplamente

estudada em vários tumores malignos, incluídos os da cabeça e pescoço. Quando insuficiente ou mutada, não aniquila mutações cancerígenas, e, desta forma, não impede a formação de células tumorais (CARLOS DE VICENTE et al., 2004).

A Metalotioneína é uma proteína de baixo peso molecular, que participa na diferenciação e proliferação de células normais e tumorais, cuja relevância está em ser, ao que tudo indica, um fator prognóstico (quando muito expressa) em vários tipos de câncer, incluindo os da cavidade oral (BROWN et al., 2003; JOACHIN et al., 1999; PASTUSZEWSKI et al., 2007).

Sendo assim, este trabalho foi inicialmente idealizado para detecção precoce de segundos tumores primários de boca e orofaringe em pacientes que tiveram um câncer de cabeça e pescoço e o impacto do diagnóstico precoce em sua sobrevivência. Os resultados foram animadores e, daí, seguiu-se a propositura de um estudo molecular das lesões malignas e pré-malignas detectadas com esta metodologia, comparando-as com mucosa “normal” (normocorada pelo Lugol) e com o tumor inicial (ou índice) quanto à imunexpressão das proteínas p53 e metalotioneína.

Tal comparação pode reforçar a hipótese da mesma origem do tumor índice e das lesões hipocoradas com o Lugol, ou seja, de células originárias de um mesmo clone celular mutado. Esta é uma vertente tomada por vários estudos (JONES et al., 1995; CALIFANO et al., 1996; LYDIATT et al., 1998; HOMANN et al., 2001; BRAAKHUIS et al., 2002; HA et al., 2003; BRAAKHUIS et al., 2004) que visam confirmar ou não os critérios para a caracterização de segundos tumores primários como definidos inicialmente

por WARREN (1932) e modificados por HONG (1990), usados atualmente.

Se lesões identificadas com o auxílio de corantes podem ser úteis para o estudo de marcadores tumorais, e, uma vez que a solução de Lugol tem boa marcação de lesões pré malignas e malignas, faz-se mister a realização de um trabalho que comprove a possibilidade de correlacionar o uso deste corante com tais marcadores e os fatores de risco de lesões que apresentem malignidade ou potencial para tal.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos da presente tese são:

1- Determinar a prevalência de lesões pré-malignas e segundos tumores primários na boca e orofaringe identificados pela cromoscopia com Lugol em pacientes com diagnóstico prévio de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, comparando-a com a prevalência em pacientes examinados sem Lugol, verificando as associações dos resultados diagnósticos com os fatores de risco e de impacto prognóstico.

2- Estudar se existe correlação imunohistoquímica entre as lesões identificadas pelo Lugol com os tumores índices respectivos de cada paciente, analisando se a imunoexpressão do p-53 e a imunoexpressão da metalotioneína podem ser marcadores prognósticos no câncer de boca e orofaringe, no que diz respeito a formação dos segundos tumores primários

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Associação de tumores na cabeça e pescoço.

O desenvolvimento de novos quimioterápicos e o aperfeiçoamento da radioterapia, associado ao desenvolvimento de melhores técnicas cirúrgicas e anestésicas nas últimas décadas permitiu um melhor controle das neoplasias primárias de cabeça e pescoço, bem como um prolongamento na sobrevida (MCDONALD et al., 1989; SCHWARTZ et al., 1994; JONES et al., 1995).

No entanto, 30 a 50% dos pacientes tratados com sucesso do tumor primário sofrerão recorrência local, 20 a 30% apresentarão metástases a distância e 10 a 40% desenvolverão um segundo tumor primário nos sistemas digestório e respiratório superiores (MC DONALD et al., 1989; HONG et al., 1990). A sobrevida dos pacientes com câncer de boca e orofaringe foi de aproximadamente 50% em trabalho retrospectivo de análise em 7 anos (ROBINSON, MICKELSON, 2005).

Existe uma correlação entre o diagnóstico precoce e o aumento na sobrevida, em pacientes com tu primário de cirurgia de cabeça e pescoço. (ROBINSON, MICKELSON, 2005)

A existência de mais de um tumor maligno no mesmo paciente foi primeiramente descrita por BILLROTH em 1860 (GROSSMAN et al. 1983; JONES et al.1995) em um relato de caso de um indivíduo com múltiplas neoplasias primárias. A primeira casuística de revisão da literatura foi publicada em 1932, por WARREM e GATES, onde 3,7% dos pacientes

avaliados apresentaram associação de duas ou mais neoplasias primárias. Desde então, após vários estudos e evidências, sabe-se que pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço são os mais propensos a desenvolver uma segunda neoplasia primária (SCHWARTZ et al.1993).

As incidências de câncer nos sistemas digestório e respiratório superiores estão aumentando em todo o mundo, incluindo entre adultos jovens que não possuem os fatores de risco como uso de tabaco e álcool (SLAUGHTER et al., 1953; MAKUUCHI et al.,1996; FONG et al., 2006). O aumento da sobrevida no controle locorregional dos carcinomas de cabeça e pescoço nas últimas décadas parece não ter modificado a causa da mortalidade destes pacientes, devido ao aparecimento de metástases à distância e segundos tumores primários (STP), secundários aos efeitos da “cancerização de campo”, que será abordado em breve.

A localização topográfica mais freqüente do STP em ordem de freqüência, é um outro sítio da própria cabeça e pescoço, e a seguir no pulmão e esôfago. Estudos retrospectivos e prospectivos mostraram que 10 a 16% dos pacientes que tiveram um câncer de cabeça e pescoço desenvolveram um segundo tumor primário em períodos de seguimento variáveis, sendo que cerca de 40% deles tiveram estes novos tumores localizados na cabeça e pescoço, 27-31% nos pulmões e 9-16% no esôfago (LEÓN et al., 1999, HERRANZ et al., 2000 e GUARDIOLA et al., 2004, KAWATA et al., 2006). No Serviço de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP, a incidência de STP foi de 19,9%, sendo a localização mais freqüente a boca (KAWATA et al., 2006)

Na literatura trabalhos descrevem a inexistência de sítios preferenciais de um tumor na cabeça e pescoço para um risco aumentado de desenvolvimento dos STP. As regiões anatômicas do tumor índice associadas ao STP em estudos retrospectivos mostraram resultados discrepantes: 6,4 a 10,8% na laringe, 4 a 11,7% na hipofaringe, 4,1 a 17,5% na cavidade oral e 3,9 a 11,5% na orofaringe, durante um seguimento mínimo de 2 anos (HERRANZ et al., 2000 e SCHWAGER et al., 2000). Baixa idade foi uma variável determinada como fator de risco para formação de STP (WARREN S, GATES S, 1932).

A sobrevida dos pacientes com STP é inferior a sobrevida de pacientes com tumores primários de outros sítios como mama ou pele (BHATTACHARYYA et al. 2002). É importante também salientar que em pacientes com neoplasias primárias de cabeça e pescoço o segundo tumor primário passou a ser fator determinante de óbito, ou seja, tiveram sobrevida menor em relação aos sem STP (GOLDSTAIN et al. 1978; MC DONALD et al., 1989; HONG et al., 1990), o que nos instigou a desenvolver novas técnicas para controlá-los.

3.2 Fatores de risco do carcinoma epidermóide em boca e orofaringe

A gênese de múltiplas neoplasias em cabeça e pescoço justifica-se pela ação de numerosos carcinógenos sobre a mucosa contígua desta região (SCHWARTZ et al., 1994)

O carcinoma da cavidade oral e orofaringe está claramente associado

ao consumo elevado de bebidas alcoólicas e cigarro (FRANCO et al., 1989)

O risco é maior, variando de 3 a 15 vezes, nos usuários de álcool do que na população em geral (RIBOLI et al. 1996, MARSHALL et al., 1996 ; PROUT et al., 1997). A explicação é a de que o álcool e as substâncias patogênicas do cigarro:

- 1- Aumentam a frequência de mutações, como as no gene supressor p-53.
- 2- Geram lesão da mucosa propiciando o aumento da absorção de carcinógenos.
- 3- desnaturam de enzimas microssomais que metabolizam carcinógenos.
- 4- Expõem a mucosa a outras substâncias mitógenas presentes na bebida.
- 5- Causam deficiência nutricional, suprimindo o sistema imunológico (WEISNER et al., 1986; LIANG et al., 1995; CHEN et al., 1999; BUJANDA, 2000).

O consumo do cigarro habitualmente acumula uma enorme quantidade de substâncias carcinógenas liberadas lenta e continuamente nas mucosas em contato, o que também contribui para a gênese do câncer e de lesões pré tumorais como as eritroplasias e leucoplasias (LIN et al., 2005).

Quanto aos segundos tumores primários, o consumo de cigarro aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de tumores em pulmão em pacientes que apresentaram como tumor índice carcinoma na laringe, ao tempo em que pacientes que apresentaram carcinoma na boca têm como principal fator de risco para o desenvolvimento de um segundo tumor o álcool, sendo o sítio mais comum a própria cabeça e pescoço (LIN

et al., 2005).

A radioterapia também aparece como um fator de risco para os segundos tumores primários pelo efeito mutagênico da radioatividade no DNA celular (HASHIBE et al., 2005).

Outros fatores de risco devem ser considerados, como infecções crônicas, desnutrição, carências vitamínicas, deficiências imunológicas, fatores genéticos e raciais. A ingestão de bebidas de infusão quentes, que ainda é objeto de discussão (HASHIMOTO 2001).

3.3 Biologia Molecular do Carcinoma epidermóide da cavidade oral

O processo pelo qual uma célula normal se transforma numa célula maligna é o foco de estudos há décadas, e tem gerado diversos mecanismos que o expliquem. Dois deles são os mais aceitos para explicar a gênese dos tumores e a formação dos STP: A “cancerização de campo” e a “progressão genética”.

3.3.1 Conceito da “cancerização de campo e segundos tumores primários”

A cancerização de campo ou área, também conhecida como “síndrome da mucosa condenada” foi inicialmente descrita em 1946 (SLAUGHTER, 1946). Segundo a sua teoria, o aparecimento de múltiplos tumores estaria relacionado a exposição contínua e prolongada a carcinógenos como os presentes no álcool e o cigarro. Esses carcinógenos

desencadeariam uma seqüência de alterações celulares e genéticas nos indivíduos suscetíveis, evoluindo de um processo inflamatório crônico para uma displasia leve, moderada e intensa até neoplasia maligna invasiva com metástases (SLAUGHTER, 1946; SLAUGHTER et al., 1953; GROSSMAN et al., 1983).

O estudo imunohistoquímico da hiperexpressão do p53 em tumores e nas mucosas adjacentes corrobora com a teoria da cancerização de campo (LOGULLO et al., 1997).

Teorias mais recentes sugerem que as células de revestimento dos sistemas digestório e respiratório superiores provêm de um clone celular que carrega consigo uma carga genética suscetível ao desenvolvimento de neoplasia. Baseiam-se em estudos moleculares que demonstraram que um tumor é “rodeado” por uma mucosa com células geneticamente alteradas, com alguns ou até mesmo quase todos os marcadores do tumor índice, sugerindo que ambos são provenientes do mesmo clone celular. Desta forma, existe na literatura a pretensão de alguns autores em redefinir a classificação de segundos tumores primários propostas em 1946, baseados em critérios moleculares (JONES et al., 1995; CALIFANO et al., 1996; LYDIATT et al., 1998; HOMANN et al., 2001; BRAAKHUIS et al., 2002; HA et al., 2003; BRAAKHUIS et al., 2004).

A despeito desta teoria, a definição de STP é embasada nos critérios publicados por WARREN e GATES em 1932 e modificados por HONG em 1990, nos quais:

- 1) Os tumores devem ser malignos no exame histopatológico e

separados por pelo menos 2 cm de epitélio normal para que uma segunda lesão seja chamada de segundo tumor primário.

2) A presença de displasia entre os tumores não anula o diagnóstico de dois tumores primários.

3) Se o segundo tumor primário ocorreu no mesmo local do anterior, decorridos pelo menos 5 anos, é considerado como um segundo tumor primário, e não recidiva local.

4) A possibilidade de o segundo tumor primário ser metástase do tumor índice deve ser excluída.

3.3.2 Progressão Genética

Um suporte molecular para a teoria de SLAUGHTER é proposto por BAAKHUIS em 2003, no qual uma célula epitelial abriga distintas alterações genéticas que culminam com uma expansão clonal, formando um epitélio com potencial para crescimento canceroso. Esta população de células geneticamente instável continua a desempenhar seu papel de mucosa geneticamente similar ao normal, porém se continuamente exposta a carcinógenos como os do álcool, tabaco, HPV ou combinação entre eles, desenvolverá “acertos” adicionais que resultarão na transformação maligna em diferentes regiões da mucosa afetada.

Apesar de estes estudos promoverem uma visão ampla do mecanismo de cancerização, um enorme número de questões ainda não têm respostas, no que se refere as alterações genéticas específicas que contribuem para a carcinogênese.

3.4 Genes “controladores” do câncer

Na década passada, três grandes classes de genes foram identificados:

Os *oncogenes*, formadores de proteínas que se mostram hiperfuncionais na carcinogênese e contribuem diretamente para a cancerização, como o EGFR (GROSSMAN et al. 1983; KUPFERMAN et al. 2006), STAT3 (JONES et al., 1995; KUPFERMAN et al., 2006) e o RAS (WARREN S, GATES S, 1932).

Os *genes supressores tumorais*, que geram proteínas preventivas a um processo celular neoplásico, onde apenas quando a célula perde dois alelos de um “locus” supressor seja por mutação ou deleção, gera a perda de controle do crescimento celular, como observado no p53 (RIBOLI et al., 1996; MARSHALL et al., 1996; KUPFERMAN et al., 2006;), RB1 (PROUT et al., 1997; KUPFERMAN et al., 2006) e no PTEN (BUJANDA et al., 2000; KUPFERMAN et al., 2006).

Os *genes estabilizadores* codificam proteínas que fazem um papel de “administradores” do DNA celular, e controlam processos envolvidos na reparação do “DNA-mismatch”, excisão de nucleotídeos, segregação microssomal e o complexo mitótico, como observado em pacientes que carregam mutações no FANCA, gene que participa do reparo de pontos “quebrados” da dupla fita do DNA, e gera uma predisposição para o aparecimento do carcinoma epidermóide em cabeça e pescoço (CHEN et al., 1999; KUPFERMAN et al., 2006).

3.4.1 A proteína P53

A proteína supressora de tumores p53 exerce um relevante papel na prevenção da proliferação celular não controlada, é detectada quando mutada, com técnicas imunohistoquímicas que possibilitam sua coloração (LOGULLO et al., 2000).

A investigação da expressão da proteína mutada do p53 em cabeça e pescoço detectou que quando aumentada tem significância no desenvolvimento tumoral (LOGULLO et al., 1997), e pode ser significativa para predizer a evolução e o prognóstico do doente (CERNEA et al., 2006).

A imunoexpressão do p53 mutado é demonstrada em cerca de 50% de todos os cânceres humanos, incluindo o de boca, (GREENBLATT et al., 1994), onde uma forte relação foi observada entre a imunoexpressão da proteína do p53 mutado e o mau prognóstico nestes pacientes (com carcinoma epidermóide de boca) (CARLOS DE VICENTE et al., 2004).

O acúmulo de mutações em oncogenes e genes supressores é o mais relevante mecanismo molecular de desenvolvimento do câncer (FILD, 1992), e entre os genes supressores, a inativação do gene p53 é um dos mais freqüentes eventos para formar uma neoplasia (HOLLSTEIN et al., 1991). A hiperexpressão da proteína mutada do p53 é freqüente, sendo considerada uma candidata promissora para predizer o prognóstico do paciente (RAYBAUD-DIOGENESE et al., 1996). SHIN em 1996 realizou um estudo “tipo coorte” para 69 pacientes e demonstrou um valor preditivo significativo na hiperexpressão da proteína do p53 mutado relacionado ao pior prognóstico, entretanto outros estudos não confirmaram estes resultados e

até se mostraram contraditórios. (MAESTRO et al., 1992; SAUTER et al., 1992; GASPARINI et al., 1993; AHOMADEGBE et al., 1995; NYLANDER et al., 1995).

A hiperexpressão do p53 mutado não ocorre apenas em 23 a 70% de todos os tumores da cabeça e pescoço (RAYBAUD-DIOGENESE et al., 1996), mas também tem sido bastante encontrada em displasias (OGDEN et al., 1992; AHOMADEGBE et al., 1995; UHLMANN et al., 1996; GALLO et al., 1997; WARNAKULASURIYA et al., 2000), e pouco se sabe sobre o valor desta hiperexpressão neste epitélio.

O p53 é uma proteína cuja atividade é regulada também pela fosforilação, cuja função é impedir a progressão do ciclo celular se houver dano ao DNA. Isto pode ser feito de várias formas, inclusive as que levam a célula a apoptose caso os reparos não possam ser efetuados, conforme ilustrado na Figura 1 (BIOCARTA -www.biocarta.com).

Em 1992 OGDEN notou que a hiperexpressão do p53 mutado não é preditiva da agressividade tumoral, GALLO em 1997 descreveu que alterações simultâneas no p53 e p16 em lesões malignas têm relevante valor prognóstico para a progressão até a malignidade, Em 2001, HOMANN concluiu um estudo prospectivo de 105 pacientes por 8 anos onde afirmou que a hiperexpressão do p53 em epitélio distante do tumor índice serve como biomarcador para identificar os pacientes com alto risco para o desenvolvimento de STP.

Apesar destes estudos, não podemos afirmar que a hiperexpressão do p53 mutado serve como um biomarcador definitivo para os STP

(WARNAKULASURIYA et al., 2000), pois não existem trabalhos na literatura capazes de responder a tais questões. Experimentalmente, modelos de cancerização utilizando linhagens de ratos desenvolvidos com deficiência de p53 foram submetidos a deficiência de zinco, formaram tumores em língua e esôfago (FONG et al., 2006), importância disto é a correlação com as metalotioneínas, discutidas a seguir

3.5 Metalotioneínas

As metalotioneínas (MT) são grupos de proteínas intracelulares ricas em cisteínas, de baixo peso molecular, codificadas por uma família de genes contendo pelo menos 10 isoformas funcionais nos humanos.

São proteínas citosólicas que podem se translocar para o núcleo durante a proliferação e diferenciação celular, e são uma proteína ciclo celular-dependente cuja positividade no núcleo foi observada especificamente nas fases S e G2M, em hepatócitos. (TSUJIKAWA et al., 1994).

A expressão destas proteínas é associada com proteção ao DNA, estresse oxidativo e apoptose; regulação do crescimento celular; e diferenciação, além da ativação de certos fatores de transcrição que doam zinco.[HAMER 1986; CAI et al., 1999; JAYASURYA et al., 2000 (1-2) CHERIAN et al., 2003].

O papel das MT (Metalotioneínas) no desenvolvimento e progressão tumoral emergiu nos últimos anos como um importante campo de estudo. A proliferação celular, um importante aspecto da carcinogênese, bem como o mecanismo da apoptose, são exaustivamente estudados. Na literatura têm-se demonstrado que a atividade proliferativa e o rápido crescimento tumoral são diretamente proporcionais a expressão das MT. Isto pode significar uma importante correlação prognóstica ou até mesmo um marcador de quimioresistência. (CHIN et al., 1993; GOULDING et al., 1995; GERMAIN et al., 1996). Também neste ponto cita-se que a hiperexpressão das MT no coração de ratos promovem um efeito protetor ao quimioterápico Adriamicina

(KANG, 1999).

O aumento da expressão da MT é positivamente correlacionado com metastatização e aumento da atividade proliferativa do carcinoma epidermóide, bem como piora do prognóstico (HISHIKAWA et al., 1999 e CARDOSO et al., 2002).

O potencial proliferativo das MT é associado com o zinco, elemento que participa da atividade das DNA e RNA polimerases. Especula-se que a alta afinidade da MT ao Zn desempenhe importante papel na transmissão e expressão da informação genética, em resposta a sinais de ativação celular (JAYASURYA et al., 2000). Modelos de estudo desenvolvidos em ratos demonstraram que a deficiência de zinco crie uma condição pré-cancerosa em cabeça e pescoço, com perda do controle da proliferação celular e extensas mudanças na expressão gênica, incluindo aumento da expressão da ciclooxygenase-2(COX-2), keratina 14(KRT 14) e metalotioneína-1(MT-1). A metalotioneína tem sua expressão aumentada no carcinoma epidermóide de esôfago e língua. (HISHIKAWA et al., 1999; FONG et al., 2005; LIU et al., 2005).

Um extenso número de estudos mostrou um aumento da expressão das MT em tumores humanos de mama, cólon, rins, pulmão, nasofaringe, ovários, próstata, glândulas salivares, bexiga e tireóide; porém observou-se uma diminuição da expressão em certos tumores como o carcinoma hepatocelular e o adenocarcinoma hepático, explicadas por uma provável hipermetilação do promotor da MT, ou mutações de genes como o gene supressor de tumor p53 (CHERIAN et al., 2003).

A geração de radicais livres em excesso nos tecidos, resultante de processos inflamatórios crônicos causa danos a macromoléculas celulares, entre elas o DNA, que pode levar a mutações, apoptose, hiperproliferação e até câncer. As metalotioneínas são consideradas também um grupo de proteínas expressas em resposta ao estresse oxidativo, e funcionam como eficientes “faxineiras” das moléculas reativas ao oxigênio (ROS - *Reactive oxygen species*). Promovem a homeostase dos metais biológicos essenciais, como zinco e cobre, e bloqueiam a atividade tóxica de outros, como o mercúrio e cádmio. As MTs atacam os radicais livres usando seus domínios que atuam como sensores para promover a redução destes, que são rapidamente oxidados pelos ROS, liberando os íons dos metais (DATTA et al. 2007).

A expressão das MT não é universal para todos os tumores humanos, e depende do grau de diferenciação e do índice de proliferação, em conjunto com fatores teciduais e mutações gênicas. Pode ser um potencial marcador prognóstico para certos tumores, como demonstram estudos que avaliaram algumas isoformas específicas expressas por determinados tipos celulares (JAYASURYA et al., 2000; FONG et al., 2006).

Em patologias da cabeça e pescoço, a intensidade da expressão da metalotioneína não foi relatada como fator prognóstico do câncer de laringe, entretanto, serve como indicador de transformação maligna de lesões benignas no epitélio laríngeo (PASTUSZEWSKI et al., 2007). Outros autores citam que as metalotioneínas podem servir como biomarcadores prognósticos do câncer de laringe (BROWN et al., 2003). Nas fases iniciais

da carcinogênese laríngea, a expressão da MT independe da expressão da p53, após estudos e correlação imunohistoquímica de lesões malignas e pré-malignas. (JOACHIM et al., 1999).

Especificamente em boca, foi realizado seguimento de 60 pacientes (CARDOSO et al., 2002) correlacionando a imunoexpressão da metalotioneína em câncer de boca, observou-se correlação direta do aumento da expressão com pior prognóstico.

3.6 Testes para detecção precoce do câncer oral e orofaringe

Assim como o câncer de outras regiões, existe um extenso debate acerca da eficácia em reduzir a mortalidade no câncer oral: a inspeção simples rotineira com e sem o uso de técnicas auxiliares como o Azul de Toluidina; Auto-fluorescência (ROBINSON, MICKELSON, 2005); e Citologia Exfoliativa (OGDEN et al., 1991; MACLUSLEY, OGDEN, 2000).

Sabe-se que as taxas de diagnóstico inicial dos STP entre diferentes serviços de diferentes populações são variáveis (CERNEA et al. 1988), e estão relacionadas aos métodos de investigação utilizados na detecção precoce durante o acompanhamento dos pacientes (CARVALHO et al., 2004).

Uma revisão dos recentes avanços e técnicas para detecção de lesões pré neoplásicas e neoplásicas em boca e orofaringe nos mostrou que não existem trabalhos consistentes na literatura utilizando a coloração com Lugol (ONOFRE et al., 2001; EPSTEIN et al., 2002; KUJAN et al., 2003; EPSTEIN, ZHANG et al., 2003).

A inspeção da cavidade oral, sem o uso da propedêutica armada pode detectar o câncer de boca ou orofaringe em suas fases iniciais. Neste exame, podemos observar eritroplasias e leucoplasias, que são lesões que antecedem o carcinoma epidermóide, e que devem sempre ser biopsiadas de forma excisional ou incisional, de acordo com a sua extensão. Aproximadamente 6% dos carcinomas *in situ* iniciam-se como lesões esbranquiçadas, enquanto a maioria tem componente avermelhado, característico da resposta inflamatória a malignização (MASHBERG e MERLETTI, 1989; EPSTEIN e FELDMAN, 2003 apud ROBINSON 2006). Com este conceito, lesões com processos inflamatórios adjacentes e que persistem por mais de quatorze dias em sítios de alto risco como o soalho, bordas laterais da língua e palato-mole, necessariamente devem ser biopsiadas, pois podem ser câncer ou lesões precursoras do mesmo (MASHBERG e MERLETTI, 1989).

O Azul de Toluidina é um método auxiliar, que exclui impressões falsos negativas, utilizado como preventivo em casos onde a inspeção foi negativa para lesões, ou ainda para orientar biópsias, (SHERBER, 1981; MILLER et al., 1988; MASHBERGH e SAMIT, 1989), porém, existem autores que evidenciam cerca de 30% de falsos negativos (MILLER et al., 1988).

Uma cuidadosa análise retrospectiva aos bancos de dados do “MEDLINE, CANCERLIT, EMBASE e THE COCHANE LIBRARY” de 1966 a 2002 feita por dois revisores após selecionar 100 artigos relevantes em 1389 citações concluiu que em 100 referências não é possível afirmar ou negar

que a inspeção simples da cavidade oral é um método adequado para prevenção do câncer oral na população em geral, assim como não é possível sugerir ou descartar o Azul de Toluidina, Escovados Celulares e Fluorescência para tal, devido a falta de estudos completos e com qualidade (KUJAN et al., 2003).

Um método mais recente vem sendo citado na última década para detecção precoce não invasiva do câncer de boca, e se baseia na autofluorescência dos tecidos. Uma criteriosa análise espectral comparada entre tecido normal, displasias e o carcinoma epidermóide gera o desenvolvimento de algoritmos, que permitem a construção de “leitores ópticos” computadorizados capazes de diferenciá-los (GILLENWATER et al., 1998; MAJUMDER et al., 2005; ROBINSON e MICKELSON, 2005; ROSIN et al., 2007; POH et al., 2007).

3.7 Azul de Toluidina na detecção precoce de segundos tumores primários

O uso do Azul de Toluidina mostrou-se um bom método para evidenciar precocemente o carcinoma da cavidade oral. Na investigação de segundos tumores primários, mostrou-se superior a inspeção simples em estudos comparativos não randomizados, sugerindo baixos índices ou até mesmo ausência de falsos negativos, porém não observaram-se diferenças quando se comparam as displasias encontradas (EPSTEIN et al., 1997).

A solução de Azul de Toluidina é utilizada para avaliar mucosa de boca, faringe e esôfago. Trata-se de um corante vital, que quando aplicado

sobre um câncer invasivo este é visualizado, assumindo a coloração azul escura e destacando-se da mucosa normal adjacente (ENDO et al., 1972; AKASAKA et al., 1974; SANO et al., 1978; HERLIN, 1983). O uso deste corante apresenta geralmente boa aceitação por pacientes com fatores de risco para o câncer de boca (FEAVER et al., 1999).

Em trabalho prospectivo randomizado, onde 100 pacientes com fatores de risco clínicos-patológicos e tendências moleculares para câncer foram acompanhados por 44 meses. As lesões coradas com Azul de Toluidina mostraram alta correlação com os fatores de risco e a biologia molecular em pacientes que desenvolveram câncer de boca, porém não observado quando a análise envolveu displasias de baixo grau ou nenhuma displasia.(ZHANG et al., 2005).

Existem trabalhos onde estudos caso-controle concluem que a aplicação da solução do Azul de Toluidina deve ser utilizada como exame complementar ao exame clínico, apenas para as lesões assintomáticas e as não detectadas no exame clínico (SHERBER, 1981).

3.8 Emprego da solução de Lugol na medicina e seu uso na cavidade oral.

Jean Guillaume Auguste Lugol foi um médico francês, que introduziu a solução aquosa com iodo na medicina, denominada solução de Lugol em sua homenagem, para o tratamento de patologias cutâneas cervicais em 1829 (NEUZIL, 2002).

Descrito por SCHILLER em 1933 como importante método para detecção de neoplasia do colo do útero, BRODMERKEL et al. em 1971, foram os primeiros a aplicar esta solução nas doenças do esôfago, relatando sua utilidade em caracterizar lesões neoplásicas e inflamatórias. NOTHMAN et al. em 1972, descreveram que em lesões inflamatórias (esofagite) e metaplásicas (epitélio colunar), estas não se coravam após a aplicação da solução de Lugol.

A solução de Lugol funciona da seguinte forma: O iodo ali presente reage com o glicogênio contido nos três quartos superiores do epitélio escamoso normal, conferindo coloração acastanhada. Áreas com neoplasia, displasias, inflamação, mucosa ectópica e corneificadas apresentam menor quantidade de glicogênio ou a ausência deste, explicando por que não coram ou coram-se fracamente, contrastando com o epitélio normal (MORI et al., 1993). Assim, a solução de Lugol permite identificar claramente áreas com lesões neoplásicas (hipocoradas ou não coradas) e facilitar a realização de biópsias. (KUWANO et al., 1991; MAKUUCHI et al., 1991; SUGIMACHI et al., 1992; ACOSTA et al., 1995; KITAMURA et al., 1996).

Vários autores salientam a facilidade do uso, eficácia, rapidez e baixo custo do método, considerado o melhor no diagnóstico de lesões precoces do esôfago. (SUGIMACHI et al., 1992; ADASHI 1993; OKAMURA et al. 1993; MEYER et al., 1995; FREITAS et al., 1999; YAMAMURO et al., 1999; LAMBERT 2007)

3.9 Semelhanças entre os epitélios da boca, orofaringe e esôfago

Conforme JUNQUEIRA (2005), a cavidade oral é revestida por um epitélio pavimentoso estratificado, corneificado ou não, dependendo da região. A camada córnea protege a mucosa oral de agressões mecânicas durante a mastigação e pode ser observada na gengiva e palato duro. A lâmina própria nestas regiões possui várias papilas e repousa diretamente sobre o periósteo. O epitélio pavimentoso não corneificado reveste o palato mole, lábios, bochechas e o assoalho da boca. A lâmina própria possui papilas similares às aquelas observadas na derme e é contínua com a submucosa que contém glândulas salivares menores distribuídas difusamente. Nos lábios observa-se uma transição do epitélio oral não corneificado para o epitélio corneificado da pele.

A língua é revestida por uma membrana mucosa cuja estrutura varia de acordo com a região. A membrana mucosa está fortemente aderida à musculatura porque o tecido conjuntivo da lâmina própria penetra nos espaços entre os feixes musculares. A superfície ventral é lisa, enquanto a dorsal é irregular, recoberta anteriormente por uma grande quantidade de papilas. A faringe é revestida por epitélio pavimentoso estratificado não corneificado na região contínua ao esôfago e por epitélio pseudo estratificado cilíndrico ciliado contendo células caliciformes nas regiões próximas à cavidade nasal. Também possui as tonsilas e glândulas salivares menores de secreção mucosa em sua lâmina própria. O esôfago é revestido por um epitélio pavimentoso estratificado não corneificado.

Como o Lugol é amplamente utilizado em cromoscopia esofágica, e por existir semelhanças entre os epitélios da boca, faringe e esôfago cujo revestimento é feito por epitélio pavimentoso estratificado não corneificado (com exceção da língua, rebordos e palato), iniciou-se a utilização deste corante na cavidade oral, em metodologia a ser descrita.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1 Casuística

Todos os pacientes com diagnóstico de neoplasia primária de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe encaminhados para a unidade AICA 6000 do Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP para a realização do exame de orofaringolaringoscopia de outubro de 2004 a junho de 2008 foram incluídos no presente trabalho. Tais pacientes tinham confirmação histopatológica de carcinoma epidermóide e foram incluídos independentemente do estágio ou da modalidade e tempo do tratamento (no caso dos tratados previamente).

Os critérios de exclusão foram:

- a) Alergia a iodo;
- b) Modificação anatômica que permitisse aspiração do Lugol durante o exame;
- c) Antecedente de hemorragia digestiva até 30 dias antes do exame dada a possibilidade de nova hemorragia digestiva pelo efeito irritante do Lugol na mucosa esofágica;
- d) Presença de tumor ulcerado que pudesse se associar com dor intensa à aplicação do Lugol;
- e) Recusa em se submeter ao exame após a explicação do conteúdo do consentimento informado.

4.2 Exame clínico da boca e orofaringe (oroscopia) e exame fibroscópico da faringe e laringe

Os pacientes foram submetidos ao exame da boca, faringe e laringe em jejum absoluto de 4 horas, além do uso prévio, no mesmo dia do exame, de dimenidrato (Dramim®) para amenizar o desconforto do procedimento. Todos os pacientes foram examinados por duas vezes durante o acompanhamento, sendo o segundo exame aproximadamente 6 meses após o primeiro.

Com o paciente sentado e com a boca aberta, a oroscopia era levada a cabo. A fonte de luz foi fornecida pelo laringoscópio rígido com óptica de 70 graus, o mesmo empregado na faringolaringoscopia subsequente. Todos os exames foram documentados com fotografias e gravação em fitas de videocassete até dezembro de 2006. A partir de janeiro de 2007, as imagens passaram a ser arquivadas no sistema HCnet.

Foram formados dois grupos de pacientes selecionados aleatoriamente por meio de sorteio. Em um dos grupos, a pesquisa de lesões potenciais para formação de segundos tumores primários foi realizada pelo exame sem o uso do Lugol (grupo A). Em outro, foi realizada com o emprego do Lugol (grupo B). Em ambos, as regiões classificadas como suspeitas foram biopsiadas, sendo que no grupo B foi realizada biópsia das áreas hipocoradas (suspeitas) e normocoradas (controles do grupo B). Todos foram examinados e biopsiados pelo mesmo investigador, o autor deste trabalho. Em todos os doentes dos grupos A e B o exame consistiu da inspeção sistemática dos lábios, dos sulcos gengivolabiais

superior e inferior, das mucosas das bochechas, do soalho da boca, da língua, dos rebordos gengivais superiores e inferiores, das áreas retromolares, dos pilares amigdalianos, da parede posterior da orofaringe e dos palatos duro e mole com auxílio de espátulas de madeira e abaixadores de língua.

No grupo B, utilizamos em pacientes previamente irradiados a concentração de 0,5% da solução de Lugol, com resultados comparáveis a 2% porém com melhor conforto (SIMÕES 2007) e 2% para os não irradiados, como proposto e empregado na cromoscopia esofágica.

A coloração com Lugol atingiu o ponto ideal para avaliação após 1 a 2 minutos da pulverização, e a mucosa permaneceu corada por cerca de 8 minutos. Neste período, o aspecto da mucosa foi avaliado, e as lesões não coradas e hipocoradas receberam nova aplicação de solução de lugol para confirmar o achado. As lesões hipocoradas e não coradas foram biopsiadas com pinças tipo “saca-bocados” convencionais após anestesia local com xilocaína a 2%.

4.3. Caracterização de tumor índice e segundo tumor primário

O tumor que motivou cada paciente a procurar assistência e ser tratado foi denominado tumor primário índice. Foram chamados segundos tumores primários (sincrônicos ou simultâneos) aqueles que obedeceram aos critérios definidos por WARREN e GATES em 1932, modificados posteriormente por HONG et al., em 1990. Em ambos os trabalhos, os tumores devem ser malignos no exame histopatológico e separados por pelo

menos 2 cm de epitélio normal para ser considerada segunda lesão primária. A presença de displasia entre os tumores não anula a possibilidade de dois tumores primários sincrônicos ou simultâneos. Se o segundo tumor primário ocorreu no mesmo local do anterior, decorridos pelo menos 5 anos, é considerado como um segundo tumor primário, e não recidiva local.

Quanto ao intervalo de tempo entre o diagnóstico do primeiro e do segundo tumor maligno, confirmados na biópsia, os tumores foram classificados conforme critérios já padronizados, ou seja: simultâneos quando o diagnóstico do segundo tumor é feito na mesma ocasião do tumor índice, sincrônicos quando o diagnóstico do segundo tumor ocorreu até 6 meses depois da descoberta do primário índice, e metacrônicos quando o segundo tumor foi descoberto após 6 meses do primeiro. Tais critérios não foram usados para as lesões não neoplásicas

4.4 Variáveis:

4.4.1 Demográficas

Os pacientes foram classificados quanto ao sexo e idade.

4.4.2 Sítio dos tumores índices e segundos primários e Estadiamento

Todos os doentes tiveram o sítio dos tumores índices determinados e anotados. Igualmente se fez no que diz respeito aos segundos tumores primários.

Os pacientes foram estadiados de acordo com a Classificação TNM dos Tumores Malignos da União Internacional Contra o Câncer (UICC) de 2004, 6ª edição (apêndice 8.1)

4.4.3 Fatores de risco: Consumo de álcool e tabaco

Foram avaliados os fatores de risco que pudessem predispor ao aparecimento de lesões pré-neoplásicas e de tumores primários em cabeça e pescoço, quais sejam: etilismo (volume ingerido por semana em gramas de etanol, a duração do consumo e o índice de álcool) e tabagismo (tipo de cigarro, número de cigarros ao dia, a duração do tempo de consumo de tabaco, e o índice de Brinkman). As características da terapêutica prévia (modalidade, local, tempo) também foram consideradas.

4.4.3.1 Consumo de álcool

Os pacientes foram classificados conforme a quantidade aproximada ingerida por semana de etanol, de acordo com os critérios propostos por LAUNOY et al. em 1997, expostos no quadro abaixo:

Quadro 1. Ingestão média semanal de etanol.

A - de 1 a 150 gramas

B - entre 151 e 300 gramas

C - entre 301 e 450 gramas

D - entre 451 e 600 gramas

E - acima de 601 gramas

Considerando algumas marcas de cerveja, vinho, cachaça, conhaque, vodka e uísque mais comercializados, estabeleceram-se as concentrações médias para facilitar o cálculo de consumo de etanol por semana, baseados em informações colhidas no dia do exame, em valores aproximados de consumo no último ano prévio ao diagnóstico do câncer referido pelos pacientes.

O tempo de consumo de etanol foi classificado conforme o quadro abaixo, segundo critérios propostos por LAUNOY et al,1997.

Quadro 2. Tempo de consumo de etanol

A - abaixo de 25 anos
B - entre 26 e 35 anos
C - entre 36 e 45 anos
D - entre 46 e 55 anos
E - acima de 56 anos

O Índice de álcool foi calculado pelo número de unidades de etanol/dia (28g de álcool corresponde a uma unidade de etanol) multiplicado pelo número de anos de consumo, representando o total de etanol consumido pelo paciente (LAUNOY et al 1997, CHYOU et al, 1995). Os pacientes foram classificados pelo resultado do produto da forma proposta por LAUNOY et al., como segue:

Quadro 3. Índice de álcool

A- 0
B - até 50
C - de 51 a 100
D- >100

4.4.3.2 Consumo de Tabaco

Foram referidos pelos pacientes a inalação da fumaça do cigarro “de corda” (“palheiro”) e o cigarro comum (industrializado). Para uniformização da quantificação do consumo utilizou-se o critério de conversão proposto por ELWOOD et al. em 1984, segundo o qual um cigarro de palha equivale a 10 cigarros de papel.

Quanto ao número de cigarros consumido em um dia, foi utilizada a classificação proposta por CHYOU em 1995, como segue:

Quadro 4. Número de cigarros consumido em um dia.

A- 1 a 19 cigarros/dia
B- 20 a 29 cigarros/dia
C- mais que 30 cigarros/dia

Conforme LAUNOY et al., o tempo de fumo foi dividido nos seguintes grupos:

Quadro 5. Tempo de tabagismo.

A - abaixo de 15 anos
B - entre 16 e 30 anos
C - entre 31 e 45 anos
D - acima de 46 anos

Com o objetivo de facilitar o uso desta variável (o tabagismo), utilizamos o Índice de Brinkman, recomendado por Launoy et al., que consiste no número de cigarros fumados por dia multiplicado pelo número de anos de consumo, representando o total de cigarros consumidos pelo paciente como exemplifica o quadro abaixo.

Quadro 6. Índice de Brinkman.

A - baixo (<200)
B – moderado (entre 200 e 600)
C - elevado (>600)

4.5 Critérios de diagnóstico histopatológico

O diagnóstico das lesões neoplásicas inicialmente baseou-se na classificação histopatológica da OMS de 2005 segundo a qual eram classificadas as displasias leve, moderada e severa, e os carcinomas classificados em “in situ” e invasivo. Durante o estudo, optamos por uma nova proposta de graduação binária claramente aceita na literatura (KUJAN et al 2006 e 2007), onde as displasias são classificadas em “baixo risco” e

“alto risco” para a transformação maligna. Utilizamos esta nova proposta por ser menos discordante entre patologistas.

As biópsias foram encaminhadas para exame histopatológico no Departamento de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com descrições do local de origem do espécime e características do exame cromoscópico. As lâminas foram preparadas como de rotina e coradas pela hematoxilina-eosina (HE). A análise foi feita por um único patologista da instituição para não ocorrer discrepância nos critérios diagnósticos.

4.6 Análise imunoistoquímica

4.6.1 Preparação das lâminas

As reações imunoistoquímicas foram realizadas no Laboratório de Imunoistoquímica da Disciplina de Patologia Bucal da FOUSP (Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo). Utilizamos as lesões conservadas em parafina do grupo B, onde analisamos os tecidos normocorados (controles), hipocorados ou não corados, e os tumores índices dos pacientes, que foram processadas pelo método da Streptavidina-Biotina-Peroxidase

Inicialmente, cortes histológicos obtidos na espessura de 3µm foram estendidos em lâminas silanizadas (3-aminopropyltriethoxy-silano a 10% em etanol absoluto) e posteriormente armazenados em estufa a 60°C por 24 horas para melhor fixação. Os cortes foram desparafinizados em dois

banhos de xilol de 15 minutos cada, sendo o primeiro a 60°C em estufa e o segundo em temperatura ambiente. Em seguida os cortes foram reidratados em banhos descendentes de etanóis, com passagens em etanol absoluto, seguida por etanol 95%, 85% e 80% durante 5 minutos cada. Os cortes foram ainda imersos em solução de hidróxido de amônio a 10% e etanol 95% durante 10 minutos com a finalidade de remover o pigmento formólico. Após lavagem em água corrente, seguida por dois banhos em água destilada de 5 minutos cada, ocorrerá etapa de recuperação antigênica para exposição dos sítios antigênicos, cujas condições encontram-se descritas na tabela 1.

Após o tratamento, os cortes foram novamente lavados em água destilada, seguindo-se a etapa de bloqueio da peroxidase endógena tecidual, realizada através da imersão dos cortes histológicos em dois banhos de 15 minutos em solução de peróxido de hidrogênio 20 volumes (6%) e metanol (1:1).

As lâminas foram novamente lavadas em água corrente e água destilada, realizando-se posteriormente tamponamento com 3 imersões sucessivas de TRIS, pH 7,4, por 5 minutos cada. Para as etapas seguintes, os cortes foram processados automaticamente, com o auxílio do sistema de coloração universal Autostainer DAKO (DAKO Corporation, Glostrup, Denmark). Após serem acomodadas no equipamento, as lâminas contendo os cortes foram submetidas a duas novas lavagens com TRIS de cinco minutos cada e então incubados os anticorpos primários anti-p53 e Metalotioneína, previamente diluídos em solução de TRIS, pH 7,4 acrescido

de albumina bovina a 1%, contendo azida sódica a 0,1% (BSA – Bitest S/A – São Paulo, Brasil). O tipo do anticorpo utilizado, bem como o seu clone, procedência e diluições encontram-se descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Anticorpos, preparação dos antígenos, diluição e tempo de incubação e clone usados na imunohistoquímica.

Anticorpo	Recuperação do antígeno	Diluição/incubação	Clone
Anti-p53 (rato nonoclonal)	EDTA pH 8.0 30 mim em Banho-Maria (95° C)	1:75/40 min	DO-7, DAKO
<i>Anti-metalothionein</i> , (rato monoclonal)	TrisEDTA pH 9.0, 15 min em Microondas Potência Máx	1: 800 / 40 min	E9, DAKO

Após a incubação, foram realizadas duas novas lavagens com TRIS de cinco minutos cada e então prosseguimos a etapa de incubação com anticorpo secundário biotinilado (K0690, Biotinnylated LinK Universal, LSAB + System-HRP, DAKO, Glostrup, Denmark) por 30 minutos, seguida por lavagens com TRIS, e incubação com o complexo Streptavidina-Peroxidase (K0690, Streptavidin-HRP, LSAB + System-HRP, DAKO, Glostrup, Denmark) também por 30 minutos.

As lâminas previamente lavadas por duas vezes em TRIS foram então incubadas em cromógeno DAB (3,3-diaminobenzidina, K3468; DAKO, Glostrup, Denmark) durante dez minutos para revelação da reação. Posteriormente foi realizada lavagem em TRIS, seguida de lavagem em água corrente e em água destilada, prosseguindo-se a etapa de contra-coloração do tecido utilizando Hematoxilina de Mayer por 10 min.

Após esta passagem as lâminas, foram retiradas do equipamento e processadas manualmente, onde os cortes sofreram desidratação em cadeia ascendente de etanol por 5 minutos cada, nas concentrações (%) de 50, 60, 70, 80, 90, 95, absoluto (1), absoluto (2), absoluto (3), e diafinizados em dois banhos de xilol. As lâminas foram então montadas com resina Permount (Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) para exame ao microscópio de luz.

Como controle positivo das reações foram utilizados casos sabidamente positivos de carcinoma epidermóide de boca e carcinoma de mama respectivamente para o anticorpos p53 e Metalotioneína. O controle negativo foi obtido através da supressão do anticorpo primário durante a realização da reação.

4.6.2 Análise das Lâminas

Para a análise comparativa das lâminas, nosso objetivo foi avaliar a expressão imunohistoquímica da proteína p53 e a Metalotioneína.

Realizamos uma análise semi-quantitativa na qual dois patologistas fizeram a análise simultânea das lâminas, que foram graduadas conforme critérios propostos por JOHAM ET AL 2008.

Para o estudo da proteína p53 (referindo-se a proteína mutada), apenas a marcação nuclear foi considerada. Na mucosa normal e nas displasias a análise restringiu-se ao terço inferior das camadas epiteliais, e nos carcinomas foram analisadas todas as células tumorais. Estabelecemos limites de graduação conforme o autor citado, denominados: “0” – imunoreatividade igual ou inferior a 5%; “1” – aproximadamente mais de 5%

e menos de 50% de células marcadas; e “2” – aproximadamente 50 ou mais de 50% de células marcadas.

Para o estudo da Metalotioneína, consideramos a marcação nuclear e citoplasmática, com limites de graduação idênticos ao p53.

4.7 Coleta dos dados e análise estatística

Os dados de cada doente dos grupos A e B foram coletados em planilha de dados (Microsoft Excel® 2003).

Os dois grupos foram comparados para se determinar se existia ou não vantagem no emprego do Lugol. As variáveis categorizadas foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo frequências absolutas, e algumas relativas (%); a associação dessas variáveis foi avaliada estatisticamente.

As variáveis contínuas foram apresentadas em tabelas contendo médias, desvio padrão, mediana, valores mínimos e máximos. As médias das variáveis que apresentavam distribuição normal foram comparadas com o teste *t-student*. Os testes de significância de *Pearson* e o teste exato de *Fisher* foram utilizados para avaliação estatística entre duas proporções, sendo o primeiro melhor utilizado quando existe um grande número de observações e o segundo quando existe um pequeno número.

Compararam-se os achados histopatológicos aos achados do exame clínico no grupo B, a fim de se obter a sensibilidade, especificidade, acurácia e os valores preditivos positivo e negativo do exame com o emprego do Lugol, nas duas vezes em que o mesmo foi aplicado (intervalo de 6 meses)

Sensibilidade foi definida como a proporção de pessoas com a doença que apresentaram resultado positivo no teste (FLETCHER 2006).

Especificidade foi definida como a proporção de indivíduos sem a doença que teve o teste negativo. (FLETCHER 2006).

Acurácia foi definida como a forma de saber se a doença está realmente presente ou não (FLETCHER 2006).

5. RESULTADOS

5.0 RESULTADOS

5.1 Casuística

De outubro de 2004 a junho de 2008, 230 doentes foram examinados e acompanhados prospectivamente na Unidade A1CA 6000 do Ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da FMUSP, com diagnóstico prévio de carcinoma epidermóide da boca, da orofaringe, da laringe e/ou da hipofaringe. O grupo A ficou constituído de 106 doentes e o grupo B de 105. Dezenove pacientes foram excluídos, sendo dez por dificuldades técnicas como trismo que impediu boa visualização (em dois doentes) ou extensas lesões ulceradas na boca (em oito doentes) que incorriam com grande desconforto na aplicação do Lugol; e nove por não apresentarem tumor primário de localização bem documentada.

O tempo médio de acompanhamento dos pacientes no grupo A foi de 25,2 meses e no grupo B foi de 24,9 meses. O grupo A apresentou 3 STP e o grupo B 18 STP, 12 diagnosticados com a solução de Lugol.

5.2. Idade

A média de idade no grupo A foi de 61,73 anos ($\pm 10,98$; mediana de 60,95 anos) com mínimo de 41 e máximo de 94 anos. No grupo B a média de idade foi de 59,32 anos ($\pm 9,6$; mediana de 58 anos) com mínimo de 40 anos e máxima de 81 anos (apêndice 8.2). Não houve diferença entre os grupos com relação à idade ($P=0,091$).

A média de idade dos 6 pacientes no grupo A que desenvolveram STP em boca e orofaringe foi de 63,83 com mediana de 67,5($\pm 9,96$), com máxima de 73 e min 47. No grupo B, a média de idade dos 15 pacientes que apresentaram 18 STP em boca e orofaringe foi de 63,6 com mediana de 65($\pm 10,38$) com máxima 79 e min 48.

5.3 Sexo

Quanto ao sexo, no grupo A analisamos 96 (90,6%) pacientes masculinos e 10 (9, 43%) femininos. No grupo B foram 94 (89,52%) masculinos e 11 (10,47%) femininos. Não houve diferença entre os grupos conforme o sexo ($P=0,800$)

5.4 Tumor índice

Quanto aos tumores de cabeça e pescoço diagnosticados previamente ao estudo, no grupo A, a localização mais freqüente dos tumores primários foi a laringe, com 46 (39,81%) tumores; em segundo a boca com 30 (30,1%), e depois a orofaringe com 19 (17,59%), a hipofaringe com nove (8,33%) e primário desconhecido, com quatro (3,7%) neoplasias, totalizando 108 tumores. Dois pacientes apresentaram dois tumores sincrônicos de boca onde apenas o primeiro tumor diagnosticado foi considerado como tumor índice.

Já no grupo B, com 109 tumores, o sítio mais freqüente foi a boca 43 (39,44%) neoplasias; em segundo a laringe com 27 (24,77%), seguido da orofaringe com 26 (23,85%), a hipofaringe com sete (6,42%) e primário

desconhecido com seis (5,5%) casos. Neste grupo, quatro pacientes já haviam sido tratados por dois tumores primários, sendo que dois pacientes apresentaram quatro tumores metacrônicos e dois pacientes apresentaram quatro tumores sincrônicos, sendo dois simultâneos. Neste caso, os dois tumores simultâneos foram considerados tumores índice. (Gráficos 1 e 2)

Gráfico 1: Distribuição da classificação dos tumores no grupo A

Gráfico 2: Distribuição da classificação dos tumores no grupo B

O sítio primário mais freqüente dos pacientes que desenvolveram um STP no grupo A foi a boca com 3 casos (50%) seguido pela orofaringe com 2 casos (33,33%). No grupo B, este sítio foi também a boca com 7 casos (46,6%), seguido pela orofaringe com 5 casos (33,33%).

5.5 Estadiamento do tumor índice

Os estadiamentos dos pacientes estão apresentados nas tabelas 2 e 3, bem como a localização de seus tumores primários prévios a este estudo. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação ao estadiamento ($p=0,165$). Em ambos o estadiamento mais freqüente foi o IVa, a despeito do sítio da lesão, no qual o grupo A apresentou como sítio mais freqüente do tumor índice a laringe e o grupo B a boca.

Tabela 2. Distribuição dos pacientes conforme a localização e estadiamento dos tumores prévios ao estudo no grupo A.

Estadiamento TMN							
Localização	0	I	II	III	IVa	IVb	pacientes
Boca	1	5	2	9	11	2	30 (27,7%)
Laringe	0	10	14	8	13	1	46 (42,5%)
Orofaringe	1	2	5	5	5	1	19 (17,5%)
Hipofaringe	0	1	1	2	5	0	9 (8,3%)
Desconhecido	0	0	0	0	4	0	4 (3,7%)
	2	18	22	24	38	4	108
Total	(1,8%)	(16,6)	(20,3%)	(22,2%)	(35,15)	(3,7%)	(100%)

Tabela 3. Distribuição dos pacientes conforme a localização e estadiamento dos tumores prévios ao estudo no grupo B.

Localização	Estadiamento TMN						pacientes
	0	I	II	III	IVa	IVb	
Boca	0	3	11	9	19	1	43 (39,4%)
Orofaringe	0	3	8	6	8	1	26(23,8%)
Hipofaringe	0	0	0	1	5	1	7(6,4%)
Laringe	0	3	6	4	12	2	27(24,7%)
Desconhecido	0	0	0	0	6	0	6(5,5%)
		9	25	20	50	5	109
Total	0	(8,2%)	(22,9%)	(18,3%)	(45,8%)	4,5%)	(100%)

(p 0,165)

Entre os pacientes avaliados, 16 aguardavam tratamento, sendo 13 do grupo A e 3 do grupo B na data do primeiro exame. No grupo A três pacientes não foram submetidos a qualquer tratamento pelo estágio avançado da doença, o que não ocorreu no grupo B.

5.5.1 Relação entre estadiamento do tumor índice e segundo tumor primário de cabeça e pescoço.

Durante o tempo de acompanhamento, os doentes do grupo A apresentaram seis segundos tumores primários (STP) em boca e orofaringe, ao tempo em que, no grupo B, foram diagnosticados 18 STP em boca e orofaringe. Quanto ao estadiamento, nos grupos A e B observamos que os pacientes que apresentaram segundos tumores primários de cabeça e pescoço em sua maioria estavam classificados no grupo IVa, em três (50%) e sete (38%) casos, respectivamente. Os demais estão descritos nas tabelas 4 e 5.

Tabela 4: Prevalência de segundos tumores primários de acordo com o estadiamento do tumor índice no Grupo A.

Estádio TNM) (Tu índice)	Sítio do STP				Total
	boca	orofaringe	hipofaringe	laringe	
0	1(16,6%)	1(16,6%)	0	0	1 (16,6%)
I	1(16,6%)	0	0	0	2 (33,3%)
II	1(16,6%)	0	0	0	0
III	0	0	0	0	0
IVA	3(50%)	0	0	0	3 (50%)
IVB	0	0	0	0	0
total	5(83,3%)	1(16,6%)	0	0	6 (100%)

Tu: Tumor

STP: segundo tumor primário

Tabela 5: Prevalência de segundos tumores primários de acordo com o estadiamento do tumor índice no Grupo B.

Estádio TNM (Tu índice)	Sítio do STP				Total
	boca	orofaringe	hipofaringe	laringe	
0	0	0	0	0	
I	2(11,1%)	1(5,5%)	0	0	3 (16,6%)
II	2(11,1%)	4(22,2%)	0	0	6(33,3%)
III	1(5,55%)	1(5,55%)	0	0	2(11,1%)
IVA	4(22,2%)	3(16,6%)	0	0	7(38,8%)
IVB	0	0	0	0	
total	9(50%)	9(50%)	0	0	100%

Tu: Tumor

5.6 Consumo de álcool

No grupo A, dos 106 pacientes, três (2,8%) negavam uso de álcool, e sete (6,6%) referiam ingestão apenas nos finais de semana. Noventa e seis pacientes (90,5%) referiam ingestão diária de etanol.

Já no grupo B, dos 105 pacientes, também três (2,8%) negavam uso de álcool, e nove (8,5%) referiam ingestão apenas nos finais de semana. Noventa e três pacientes (88%) referiam ingestão diária de etanol.

5.6.1 Quantidade de álcool

No grupo A, quanto ao consumo semanal de etanol, o grupo com maior quantidade consumida por semana (maior de 601g) está representado com 57 de todos os pacientes (53,77%) e foi o que apresentou mais STP, com cinco pacientes (8,77% do subgrupo acima de 601g). O mesmo ocorreu com o grupo B, onde 11 pacientes (15,27% do subgrupo) utilizaram acima de 601g de etanol por semana e desenvolveram segundo tumor primário de cabeça e pescoço, como apresentado nas tabelas 6 e 7.

Tabela 6: Distribuição dos pacientes conforme o consumo semanal de etanol e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo A.

Consumo/semana*	Grupo A				
	Total	STP	% do grupo	sem neoplasia	% do grupo
de 1 a 150 gramas	11	0	0	11	100
entre 151 e 300 gramas	12	0	0	12	100
entre 301 e 450 gramas	10	1	10	9	90
entre 451 e 600 gramas	13	0	0	13	100
acima de 601 gramas	57	5	8,77	52	91,22
Não etilistas	3	0	0	3	100
Total	106	6	5,66	100	94,33

* Classificação de Lanoy et al, 1997.

STP: Segundo tumor primário

Tabela 7 : Distribuição dos pacientes conforme o consumo semanal de etanol e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo B.

Consumo/semana	Total	STP	Grupo B		
			% do grupo	sem neoplasia	% do grupo
de 1 a 150 gramas	13	0	0	13	100
entre 151 e 300 gramas	4	1	25	3	75
entre 301 e 450 gramas	6	3	50	3	50
entre 451 e 600 gramas	7	3	42,85	4	57,15
acima de 601 gramas	72	11	15,27	62	84,73
Não etilistas	3	1	33,33	2	66,66
total	105	18	17,14	87	82,86

* Classificação de Lanoy et al, 1997.

STP: Segundo tumor primário

5.6.2 Tempo de consumo de álcool

No grupo A, quanto à duração de ingestão de álcool, o subgrupo que apresentou maior número de segundos tumores foi o que ingeriu álcool entre 26 e 35 anos, sendo quatro tumores (prevalência de 9,52%) em um subgrupo de 42 (39% dos pacientes), possivelmente por se tratar do subgrupo com maior número de participantes, apesar da menor exposição ao carcinógeno.

No grupo B, quanto à duração de ingestão de álcool, o subgrupo que apresentou maior número de segundos tumores primários foi também o que se situou entre 26 e 35 anos, com nove (24,32%) dos pacientes do subgrupo, conforme as tabelas 8 e 9.

Tabela 8: Distribuição conforme a duração do consumo de etanol (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço, grupo A.

Consumo/anos*	total	STP	Grupo A		
			% do grupo	Sem neoplasia	% do grupo
Abaixo de 25 anos	32	1	3,12	31	96,87
entre 26 e 35 anos	42	4	9,52	38	90,47
entre 36 e 45 anos	28	1	3,57	27	96,42
entre 46 e 55 anos	1	0	0	1	100
Acima de 56 anos	0	0	0	0	0
Não etilistas	3	0	0	0	0
Total	106	6	5,66	100	94,33

* Classificação de Lanoy et al, 1997.

STP: Segundo tumor primário

Tabela 9: Distribuição conforme a duração do consumo de etanol (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço, grupo B.

Consumo/anos*	total	STP	Grupo B		
			% do grupo	Sem neoplasia	% do grupo
Abaixo de 25 anos	34	7	21,21	27	78,78
entre 26 e 35 anos	38	9	24,32	29	75,67
entre 36 e 45 anos	24	1	4,16	23	95,83
entre 46 e 55 anos	6	0	0	8	100
Acima de 56 anos	0	0	0	0	100
Não etilistas	3	1	33,33	2	66,66
Total	105	18	15,23	87	84,76

* Classificação de Lanoy et al, 1997.

STP: Segundo tumor primário

5.6.3. Índice de álcool

Quanto ao índice de álcool, classificamos os pacientes com índice 0 (que não bebe), menor que 50, entre 51-100, e maior que 100, para ajuste nas tabelas. Os grupos A e B proporcionalmente apresentaram mais STP

nos subgrupos com índice entre 51 e 100, como mostram as tabelas 10 e 11.

Não houve diferença estatística quando os índices de álcool de ambos os grupos foram analisados ($p>0,05$).

Tabela 10: Distribuição dos pacientes conforme o índice de álcool e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo A.

índice de álcool	STP	Grupo A		%	total
		%	sem tumor		
0	0	0	3	100	3
<50	0	0	22	100	22
51-100	2	8,69	21	91,30	23
>100	4	7,14	52	92,85	58
total	6	5,66	100	94,33	106

STP: Segundo tumor primário

Tabela 11: Distribuição dos pacientes conforme o índice de álcool e a frequência de segundo tumor primário em cabeça e pescoço no grupo B.

Índice de álcool	STP	Grupo B		%	total
		%	sem Tumor		
0	1	3,33	2	6,66	3
<50	3	15	19	85	20
51-100	4	28	10	71,42	14
>100	10	14,7	58	85,29	68
total	18	17,14	89	82,85	105

STP: Segundo tumor primário

($p=0,181$)

5.7 Consumo de tabaco

No grupo A, 105 pacientes relataram consumo prévio ou ativo de tabaco, enquanto no grupo B foram 102 pacientes (apêndice 8.4).

5.7.1 Tempo de tabagismo

Com relação à distribuição dos pacientes conforme o tempo de consumo de tabaco em anos, observamos no grupo A uma tendência dos subgrupos com maior tempo de consumo apresentarem proporcionalmente mais STP; porém, no grupo B, até mesmo dois pacientes sem história prévia de tabagismo apresentaram segundos tumores primários, sendo um destes diagnosticado com Lugol, expostos nas tabelas 12 e 13.

Tabela 12: Distribuição dos pacientes conforme a duração do tempo de consumo de tabaco (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cirurgia de cabeça e pescoço no grupo A.

Grupo A					
Grupos duração tabagismo (anos)	STP	%	sem Tu	%	total
<=15	1	16,66	5	83,33	6
16-30	1	1,88	51	96,22	53
31-45	2	5,12	37	94,87	39
>46	2	28,57	5	71,42	7
Não Fumante	0	0	1	100	1
total	6	5,66	100	94,33	106

STP: Segundo tumor primário

Tu tumor

Tabela 13: Distribuição dos pacientes conforme a duração do tempo de consumo de tabaco (anos) e a prevalência de segundo tumor primário em cirurgia de cabeça e pescoço nos grupo B.

Grupo B					
Grupos duração tabagismo (anos)	STP	%	sem Tu	%	total
<=15	0	0	8	100	8
16-30	8	20	32	80	40
31-45	4	11,1	32	88,88	35
>46	4	22,22	14	77,77	18
Não fumante	2	66,66	1	33,33	3
total	18	20,68	87	79,30	105

STP: Segundo tumor primário

5.7.2 Quantidade de tabaco consumido

Na distribuição dos pacientes de acordo com o número de cigarros consumidos ao dia observamos que o aparecimento de STP de CP no grupo A foi proporcionalmente mais freqüente no subgrupo dos que fumaram entre 20 a 29 cigarros ao dia conforme mostram as tabelas 14 e 15, enquanto que no grupo B foi no subgrupo que consumia mais de 30 cigarros ao dia. Dois pacientes não fumantes desenvolveram a neoplasia.

Tabela 14: Distribuição dos pacientes conforme o número de cigarros/dia e a prevalência de segundo tumor primário em CCP, no grupo A.

Grupo A					
cigarros/dia	STP	%	sem Tu	%	total
1 a 19	0	0	26	100	26
20 a 29	5	11,62	38	88,37	43
Mais que 30	1	2,77	35	97,22	36
não fumantes	0	0	1	100	1
total	6	5,66	100	94,33	106

STP: Segundo tumor primário

Tu tumor

Tabela 15: Distribuição dos pacientes conforme o número de cigarros/dia e a prevalência de segundo tumor primário em CP, no grupo B.

cigarros	STP	Grupo B		sem Tu	%	total
		%				
1 a 19	3	20	12	80	15	
20 a 29	5	11,9	37	88,1	42	
Mais que 30	8	17,7	37	82,22	45	
não fumantes	2	66,66	1	33,33	3	
total	18	17,14	87	82,85	105	

STP: Segundo tumor primário

Tu: tumor

5.7.3 Índice de Brinkman

Na aplicação do índice de Brinkman, que trata do número de cigarros consumidos ao dia multiplicado pelos anos de consumo, em ambos os grupos os pacientes com maiores índices foram os que mais desenvolveram segundos tumores primários em cabeça e pescoço (tabela 16 e 17). Não houve diferença estatística significativa ($p>0,05$) entre os dois grupos quanto à aplicação do índice.

Tabela 16: Distribuição dos pacientes conforme o índice de Brinkman (número de cigarros/dia X anos de consumo) e a prevalência de segundo tumor primário de cabeça e pescoço, no grupo A.

Índice de Brinkman	STP	Grupo A		sem Tu	%	total
		%				
<200	0	0	2	100	2	
200-600	1	3,03	32	96,96	33	
>600	5	7,14	65	92,85	70	
não tabagista	0	0	1	100	1	
total	6	5,66	100	94,33	106	

STP: Segundo tumor primário

Tu tumor

Tabela 17: Distribuição dos pacientes conforme o índice de Brinkman (número de cigarros/dia X anos de consumo) e a prevalência de segundo tumor primário de cabeça e pescoço, no grupo B.

Índice de Brinkman	STP	Grupo B			
		%	sem Tu	%	total
<200	0	0	3	100	3
200-600	4	15,38	22	84,6	21
>600	12	16,4	61	82,4	78
não tabagista	2	66,66	1	33,33	3
total	18	17,14	87	82,85	105

STP: Segundo tumor primário

Tu tumor

(p=0,118)

5.8 Exames

Os pacientes do grupo A foram submetidos apenas ao exame convencional, que consiste na inspeção e, por vezes, na palpação, enquanto os pacientes do grupo B foram submetidos ao exame convencional e, logo após, o exame com solução de Lugol, conforme já descrito no capítulo anterior.

5.8.1 Exame convencional

No exame convencional, ou seja, sem Lugol, no grupo A observamos 12 lesões em boca e orofaringe presentes em 11 pacientes. Onze não foram biopsiadas por não despertarem suspeita clínica de malignidade, porém foram seguidas clinicamente e nenhuma gerou neoplasia. Uma lesão leucoplásica foi biopsiada e diagnosticada como displasia de baixo risco. As alterações mais freqüentes no exame convencional deste grupo estão

descritas na tabela 18, como a sua localização, diâmetro aproximado e características.

Tabela 18: Características clínicas das lesões encontradas no grupo A, suas localizações e seu diâmetro aproximado.

Características	Localização	Diâmetro
lesão leucoplásica de soalho	Soalho boca	1 cm
2 lesões eritroplásicas elevadas	Jugal D e Rebordo anterior inferior	2 e 1 cm
Lesão eritroplásica	palato (prótese)	3 cm
Lesão eritroplásica	palato (prótese)	2,5 cm
Lesão eritroplásica	rebordo anterior inferior	2 cm
Lesão eritroplásica	soalho (prótese)	2 cm
hipertrofia	amídala D	4 cm
hipertrofia	gengival	difusa
lesão leucoplásica	orofaringe E	1 cm
pólipo	orofaringe D	0,5cm
pólipo	rebordo gengival E	0,5cm

Já no grupo B, o exame convencional revelou 11 lesões em 11 pacientes. Foram realizadas duas biópsias, uma em lesão eritroplásica e outra em lesão leucoplásica, sendo que na primeira delas se fez o diagnóstico de carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado, e na outra de displasia de baixo risco. Das demais lesões, todas foram seguidas e não se transformaram em neoplasia no seguimento. Na tabela 19, as lesões estão descritas com suas características, local e tamanho.

Tabela 19: Características clínicas das lesões encontradas no grupo A, suas localizações e seu diâmetro aproximado.

Características	Localização	Diâmetro
Lesão ulcerada recoberta fibrina	Ventre lingual	0,5cm
candidíase	língua	3 cm
candidíase	língua	difusa
Lesão eritroplásica	palato mole (prótese)	2,5cm
exposição óssea	mandíbula D	1,5cm
Lesão eritroplásica	palato duro (prótese)	2 cm
Lesão eritroplásica	língua E	1 cm
lesão vegetante,	rebordo inf direito	0,5cm
lesão vegetante	palato mole	0,5cm
Lesão leucoplásica	rebordo inf D	1 cm
osteo-radio necrose	mandíbula E	0,5cm

5.8.2 Exame cromoscópico

5.8.2.1 Áreas hipocoradas

Após a coloração com Lugol em todos os pacientes do grupo B, foram biopsiadas 55 lesões hipocoradas em 40 pacientes. Todos foram submetidos a biópsias de lesões normocoradas como controle.

Alguns dos casos de lesões identificados com o Lugol estão ilustrados nas figuras a seguir (Figuras 2,3,4 e 6), bem como áreas normocoradas sem lesões (Figura 5) É importante ressaltar que em nossa casuística de diagnóstico no primeiro exame, feita exceção de apenas dois pacientes, todas as lesões biopsiadas não foram identificadas pelo exame prévio sem o corante.

Figura 2: Fotografia de lesão hipocorada cujo exame anátomo patológico foi carcinoma invasivo de soalho.

Figura 3: Fotografia de lesão hipocorada cujo exame anatomopatológico foi lesão de baixo risco.

Figura 4. Fotografia de lesão hipocorada jugal D cujo exame anátomo patológico foi lesão de baixo risco.

Figura 5: Aspecto da coloração normal em região da orofaringe extendendo-se até a hipofaringe.

Figura 6. Aspecto de lesão hipocorada em língua oral direita, cujo exame anátomo patológico evidenciou carcinoma moderadamente diferenciado.

Foram diagnosticados 12 carcinomas (21% das áreas hipocoradas biopsiadas), sendo três simultâneos em um único paciente e dois simultâneos em outro paciente, totalizando nove pacientes dos 105 em que fizemos o exame com Lugol (8,57%).

Destes carcinomas, sete tiveram como sítio a boca, três a orofaringe e dois a laringe.

Os sítios que apresentaram carcinoma foram em ordem decrescente a língua com quatro biópsias, o pilar anterior com três biópsias, o triângulo retromolar, região jugal, soalho, base de língua e parede posterior da orofaringe com uma biópsia cada, como mostra a tabela 37 (Capítulo 8 apêndice).

O resultado do exame histopatológico mais freqüente foi “displasia de baixo risco” descrito em 45 biópsias, sendo 27 em áreas hipocoradas e 18 em áreas controle normocoradas. Displasias de alto risco foram identificadas em 8 biópsias, sendo duas consideradas controle e seis em áreas hipocoradas. Doze carcinomas foram identificados, todos em áreas hipocoradas, sendo sete moderadamente diferenciados, quatro bem diferenciados e um *in situ*, conforme a tabela 20.

Tabela 20: Resumo dos resultados obtidos no grupo B

Diagnostico	Área hipocorada	Área normocorada	Total
Normal	10	20	30
Displasia BR	27	18	45
Displasia AR	6	2	8
Carcinoma <i>in situ</i>	1	0	1
Carcinoma MD	7	0	7
Carcinoma BD	4	0	4

BR baixo risco

AR alto risco

MD moderadamente diferenciado

BD bem diferenciado

5.8.2.2. Áreas normocoradas

Das áreas controles normocoradas, em 40 biópsias, 20 foram consideradas normais, 18 displasias de baixo risco e duas displasias de alto risco.

Todos os pacientes com áreas hipocoradas apresentaram biópsias das áreas normocoradas como controle. Nenhuma biópsia de controle normocorada evidenciou neoplasia, como mostra a tabela 21.

Tabela 21: Análise das áreas destacadas pela coloração com Lugol e o diagnóstico de câncer:

Area	Câncer	Não Câncer
Hipocorada	12	43
Normocorada	0	40

Sensibilidade=1; Especificidade = 0,48; Acurácia= 0,55.
 Valor preditivo positivo = 0,21; Valor preditivo negativo=1.

5.8.2.3 Análise do método cromoscópico

Considerando as lesões hipocoradas nos pacientes do grupo B, designou-se as áreas hipocoradas como verdadeiros positivos quando diagnosticado um carcinoma, e falsos positivos quando não diagnosticado; nas áreas normocoradas, considerou-se verdadeiros negativos quando as biópsias não revelaram neoplasias e falsos negativos quando o exame histopatológico revelou carcinoma. A cromoscopia com Lugol mostrou-se extremamente sensível para o diagnóstico de câncer, porém pouco específico e com acurácia de 55%.

5.9 Seguimento

Após 6 meses do primeiro exame, dois pacientes do grupo A desenvolveram um STP, enquanto que no grupo B apenas um paciente o desenvolveu neste período, em área da boca previamente considerada hipocorada. Neste período, no grupo A, o tempo de aparecimento dos STP

em boca e orofaringe variou de três e seis meses respectivamente, e no grupo B, a lesão maligna se deu após três meses do primeiro exame. Tais lesões foram prontamente tratadas após o diagnóstico pela equipe do Serviço.

No seguimento total, observamos que o grupo A totalizou 20 STP em 17 pacientes (16,03% do total), sendo que destes seis (30%) foram em cabeça e pescoço. Três pacientes desenvolveram dois tumores primários..

O grupo B apresentou 25 STP em 19 pacientes (18,09% do total), sendo diagnosticadas 18 lesões em cabeça e pescoço em 15 (78%) destes pacientes. Cinco pacientes apresentaram mais de um tumor primário, sendo que o paciente 6 apresentou três tumores primários diagnosticados com Lugol (Tabelas 22 e 23).

Tabela 22: Distribuição dos pacientes conforme localização do segundo tumor primário diagnosticado nos grupos A e B

Grupo A		Grupo B	
Sítio	Nº de pacientes	Sítio	Nº de pacientes
Boca	5 (25%)	boca	9 (36%)
Orofaringe	1 (5%)	orofaringe	9 (36%)
Esôfago	3 (15%)	estômago	2 (8%)
Estômago	1 (5%)	pele	1 (4%)
Mama	1 (5%)	pulmão	3 (12%)
Melanoma	1 (5%)	bexiga	1 (4%)
Pele ã melanoma	2 (10%)		
Próstata	1 (5%)		
Pulmões	4 (20%)		
cólon	1 (5,2%)		
TOTAL	20 (100%)		25 (100%)

Tabela 23: Prevalência de pacientes com mais de um STP

Grupo A		Grupo B	
Lesão	Nº de pacientes	Lesão	Nº de pacientes
Única	14(82,35%)	Única	14 (73,68%)
Mais de uma	3 (17,64%)	Mais de uma	5 (26,31%)
Total	17 (100%)	Total	19 (100%)

5.9.1 Intervalo entre o primeiro exame e o diagnóstico do segundo primário em boca e orofaringe:

No grupo A, observamos o aparecimento tardio de seis tumores de cabeça e pescoço em seis pacientes. A média de tempo entre o primeiro exame e o aparecimento do STP foi de 15,66($\pm$ 12,51) meses, sendo a mediana 12,5, com máximo de 37 e mínimo de três meses, relatado na tabela 24.

Já no grupo B, 13 tumores foram diagnosticados sendo um no momento do exame sem Lugol, e cinco tumores foram diagnosticados tardiamente, após o emprego do Lugol, totalizando 15 pacientes. Dos diagnósticos tardios, a média de tempo entre o primeiro exame e o aparecimento do segundo primário foi de 17,6 ($\pm$ 8,68) meses, sendo a mediana de oito, com máximo de 24 e mínimo de três, tabela 25.

Tabela 24: Paciente e o tempo diagnóstico após primeiro exame nos pacientes do grupo A

Paciente	tempo diagnóstico após primeiro exame (meses)
7	23
31	37
71	12
81	13
95	3
106	6

Tabela 25: Pacientes e o tempo diagnóstico dos STP após primeiro exame nos pacientes do grupo B

Paciente	Tempo diagnóstico após primeiro exame (meses)
6	0(Lugol) – 3 tumores
9	18
28	0 (Lugol) e 0(sem Lugol)
33	0 (Lugol)
42	0 (Lugol)
52	0 (Lugol)
59	24
70	7
75	8
79	0 (Lugol)
80	0 (Lugol)
86	6
88	0 (Lugol)
89	0 (Lugol)
98	0 (Lugol)

(Lugol): Pacientes que tiveram o diagnóstico de segundo tumor primário com lugol.

(sem Lugol): Diagnóstico feito no primeiro exame convencional, antes Lugol.

No diagnóstico patológico em que se optou pela classificação proposta por KUJAN et al. em 2006 e 2007, duas lesões que inicialmente não foram consideradas como tumores pelo Serviço de Patologia do Hospital

das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram classificados como tal. Referimos-nos aos casos 6 e 52 do grupo B.

5.10 Mortalidade:

No grupo A, 14 pacientes morreram (13,20%), sendo 10 relacionados ao tumor índice. (14 pacientes sem acompanhamento).

No grupo B, 17 pacientes morreram (16,19%), sendo 7 relacionados ao tumor índice. (15 pacientes sem acompanhamento).

Houve apenas uma morte conhecida no tempo de acompanhamento relacionada ao segundo tumor primário de cabeça e pescoço, no paciente 6 do grupo B.

5.11 Análise semi-quantitativa das proteínas p53 e Metalotioneína nos tumores índices e nas áreas hipocoradas e normocoradas biopsiadas no grupo B.

5.11.1 Casuística

Em 40 pacientes do grupo B, nos quais o Lugol revelou 55 lesões hipocoradas, todas foram biopsiadas e chamadas “lesão hipocorada”. Realizamos também uma biópsia controle de cada paciente (de área normocorada) totalizando 40 biópsias chamadas “controle”.

Recuperamos 24 peças dos tumores índices de 24 pacientes, que foram processadas e submetidas ao exame histopatológico de parafina. As demais 16 peças (tumores índices dos 40 pacientes) não foram recuperadas

pelos seguintes motivos: 1- Por serem biopsiados em outros serviços e não terem sido operados (no HC o diagnóstico foi confirmado pela revisão de lâminas). 2- Porque não dispunham mais do material para análise. 3- Porque o diagnóstico foi realizado por citologia, material não adequado para nossa análise. Destes 24 pacientes, seis desenvolveram nove tumores primários.

5.11.2 Diagnósticos

Inicialmente as peças dos tumores índices, as lesões hipocoradas e os controles foram examinados por uma única patologista, que gerou os diagnósticos apresentados na tabela 26, segundo critérios de KUJAN et al em 2006 e 2007.

Tabela 26: Diagnósticos dos tumores índices, lesões hipocoradas e controles, e seus respectivos sítios:

Paciente	Diagnóstico	Lesão	Sítio
6	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	parede lateral orofaringe
	cec in situ	H	parede post orofaringe
	DISPLASIA ALTO risco	H	base língua
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
	cec invasivo mod diferenciado	H	base língua
	cec invasivo mod diferenciado	H	pilar anterior
18	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	hipofaringe
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
	DISPLASIA BAIXO risco	H	rebordo alveolar
	DISPLASIA BAIXO risco	H	trígono
20	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	língua
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
	DISPLASIA ALTO risco	H	rebordo alveolar
23	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	Laringe
	DISPLASIA BAIXO risco	N	rebordo alveolar
	DISPLASIA BAIXO risco	H	jugal

Paciente	Diagnóstico	Lesão	Sítio
25	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	Laringe
	DISPLASIA BAIXO risco	H	Palato mole
	DISPLASIA normal	N	Jugal
27	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	soalho
	DISPLASIA BAIXO risco	H	língua
	DISPLASIA BAIXO risco	N	Jugal
28	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	língua
	cec invasivo bem diferenciado	H	língua
	cec invasivo bem diferenciado	H	soalho
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
30	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	Laringe
	DISPLASIA normal	N	jugal
	DISPLASIA normal	H	Pilar
31	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	rebordo alveolar
	normal	H	jugal
	DISPLASIA BAIXO risco	H	palato mole
	normal	N	jugal
33	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	Língua
	normal	N	jugal
	normal	H	língua
35	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	Laringe
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
	normal	H	palato mole
36	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	base da língua
	normal	N	jugal
	normal	H	soalho
41	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	soalho
	DISPLASIA BAIXO risco	H	base língua
	normal	N	jugal
42	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	Laringe
	cec invasivo mod diferenciado	H	pilar anterior
	DISPLASIA BAIXO risco	H	soalho
	normal	N	jugal
43	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	língua
	DISPLASIA BAIXO risco	H	língua
	normal	N	jugal
	DISPLASIA BAIXO risco	H	jugal
49	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	pilar anterior
	normal	H	jugal
	normal	N	jugal
52	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	lábio inferior
	cec invasivo bem diferenciado	H	jugal
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
61	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	trígono
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
	DISPLASIA BAIXO risco	H	língua

Paciente	Diagnóstico	Lesão	Sítio
79	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	laringe
	normal	N	jugal
	cec invasivo mod diferenciado	N	língua
80	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	língua
	DISPLASIA BAIXO risco	H	soalho
	cec invasivo mod diferenciado	H	dorso de língua
	normal	N	jugal
83	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	pilar anterior
	DISPLASIA BAIXO risco	H	soalho
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
87	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	soalho
	DISPLASIA BAIXO risco	H	base língua
	normal	N	jugal
101	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	amídala
	DISPLASIA ALTO risco	H	pilar anterior
	DISPLASIA BAIXO risco	N	jugal
105	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	palato mole
	normal	N	jugal
	DISPLASIA BAIXO risco	H	rebordo alveolar
	DISPLASIA BAIXO risco	H	rebordo alveolar

cec: carcinoma espino-celular

mod : moderadamente

H: lesão hipocorada

N: tecido "normal" ou controle

Numa segunda fase, realizamos a preparação seguindo a metodologia descrita para o exame imunohistoquímico, com lâminas estudadas por dois patologistas simultaneamente. Observamos a imunoexpressão apresentada na tabela 27, e ilustrada com alguns exemplos a seguir, nas (figuras 7, 8, 9 e 10)

Tabela 27 Resultado da análise das proteínas p53 e Metalotioneína, onde 0 corresponde a marcação de menos de 5% de células, 1 de 5% a menos de 50% e 2 igual ou acima de 50%, com seus respectivos diagnósticos histopatológicos.

Paciente	Diagnóstico	Lesão	p53	MT
6	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	2
	cec in situ	H	2	2
	DISPLASIA ALTO risco	H	1	1
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	2
	cec invasivo mod diferenciado	H	0	1
	cec invasivo mod diferenciado	H	2	0
18	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	2
	DISPLASIA BAIXO risco	N	0	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	1
	DISPLASIA BAIXO risco	H	1	1
20	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	2
	DISPLASIA BAIXO risco	N	0	0
	DISPLASIA ALTO risco	H	0	1
23	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	0	2
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	0
25	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	0	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	1	0
	DISPLASIA normal	N	0	0
27	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	0
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	1
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	1
28	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	2
	cec invasivo bem diferenciado	H	0	2
	cec invasivo bem diferenciado	H	0	1
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	0
30	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	0	2
	DISPLASIA normal	N	1	0
	DISPLASIA normal	H	1	0
31	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	1	2
	normal	H	1	0
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	0
	normal	N	1	1
33	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	2
	normal	N	0	0
	normal	H	1	0
35	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	1
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	2
	normal	H	0	1
36	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	2
	normal	N	0	0
	normal	H	0	0

Paciente	Diagnóstico	Lesão	p53	MT
41	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	1
	normal	N	0	2
42	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	1
	cec invasivo mod diferenciado	H	2	0
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	0
	normal	N	0	0
43	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	2
	normal	N	1	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	0	0
49	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	2
	normal	H	0	0
	normal	N	0	2
52	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	2	2
	cec invasivo bem diferenciado	H	1	2
	DISPLASIA BAIXO risco	N	0	0
61	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	0	0
	DISPLASIA BAIXO risco	N	2	0
	DISPLASIA BAIXO risco	H	1	2
79	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	2	0
	normal	N	1	1
	cec invasivo mod diferenciado	N	2	2
80	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	0	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	2	1
	cec invasivo mod diferenciado	H	1	2
	normal	N	1	0
83	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	0	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	1	2
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	0
87	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	0	2
	DISPLASIA BAIXO risco	H	1	1
	normal	N	1	2
101	cec invasivo bem diferenciado	Tu índice	1	1
	DISPLASIA ALTO risco	H	2	2
	DISPLASIA BAIXO risco	N	1	1
105	cec invasivo mod diferenciado	Tu índice	0	2
	normal	N	0	0
	DISPLASIA BAIXO risco	H	1	0
	DISPLASIA BAIXO risco	H	2	2

cec: carcinoma espino-celular

H: lesão hipocorada

N: tecido "normal" ou controle

mod: moderadamente

MT metalotioneína

Tu tumor

Figura 7. Imunoexpressão do p53 considerada acima de 50% em CEC moderadamente diferenciado.

Figura 8. Imunoexpressão do p53 considerada abaixo de 50% em CEC moderadamente diferenciado.

Figura 9. Imunoexpressão da MT considerada acima de 50% em CEC moderadamente diferenciado.

Figura 10. Imunoexpressão da MT considerada abaixo de 50% em CEC pouco diferenciado.

5.11.3 Correlação entre a imunexpressão da proteína p53 do tumor índice e a recidiva ou persistência do mesmo:

Obtivemos imunexpressão igual ou superior a 50% das células em 11 pacientes que não evoluíram com recidiva ou persistência tumoral, e 8 pacientes que não tiveram recidivas ou persistência com menos de 50% da imunexpressão. Nenhuma diferença estatística foi observada ($p>0,05$). Para fins estatísticos, consideramos os pacientes cujos tumores índices apresentaram a imunexpressão com valores menores que 50% de células marcadas e maiores ou iguais a 50%, conforme apresentado na tabela 28:

Tabela 28. Expressão do p53 no tumor índice relacionado à recidiva/persistência da lesão.

Expressão do p53	Recidiva/ Persistência		Total
	sim	não	
<50%	2 (40,00%)	8 (42,11%)	10 (41,67%)
>=50%	3 (60,00%)	11 (57,89%)	14 (58,33%)
total	5 (100%)	19 (100%)	24 (100%)

$p=0,932$ (Qui-quadrado)
 $p=1$ (Fisher)

5.11.4 Correlação entre a imunexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice e a recidiva ou persistência do mesmo:

A imunexpressão igual e acima de 50% foi observada em 13 pacientes que não evoluíram com recidiva ou persistência tumoral, e 6 pacientes que não apresentaram recidiva ou persistência tiveram

imunoexpressão menor que 50%. Nenhuma diferença estatística foi observada ($p>0,05$). Para fins estatísticos, consideramos os pacientes cujos tumores índices apresentaram a imunoexpressão com valores menores que 50% de células marcadas e maiores ou iguais a 50%, conforme a tabela 29.

TABELA 29: Imunoexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice e a recidiva ou persistência do mesmo

Expressão da Metalotioneína	Recidiva/ Persistência		
	sim	não	total
<50%	0 (0,00%)	6 (31,58%)	6 (25,00%)
$\geq 50\%$	5 (100%)	13 (68,42%)	18 (75,00%)
total	5 (100%)	19 (100%)	24 (100%)

$p=0,147$ (Qui-quadrado)
 $p=0,280$ (Fisher)

5.11.5 Imunoexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice com relação à Imunoexpressão da proteína p53 também no tumor índice.

Uma tentativa de correlacionar as duas proteínas expressas pelo tumor índice não apresentou significância estatística ($p>0,05$). Observamos assim discordância de expressão entre as duas proteínas nos tumores índices em nossa casuística.

TABELA 30: Expressão da Metalotioneína do tu índice com relação à Imunoexpressão da proteína P53:

Expressão da Metalotioneína	Expressão P53		
	<50%	>=50%	total
<50%	2 (20,00%)	4 (28,57%)	6 (25%)
>=50%	8 (80,00%)	10 (71,42%)	18 (75%)
total	10 (100%)	14 (100%)	24 (100%)

P=0,633 (Qui-quadrado)

P=1 (Fisher)

5.11.6 Associação da proteína p53 com Metalotioneína no tumor índice com a recidiva/persistência tumoral:

Por não haver proporcionalidade na expressão das proteínas no tumor índice, as quatro formas possíveis de expressão foram correlacionadas com a persistência tumoral, porém devido ao pequeno número de casos não foi possível realizar o estudo estatístico. Assim, apenas apresentamos os resultados na tabela 31.

TABELA 31: Expressão da Metalotioneína do tumor índice com relação à imunoexpressão da proteína p53:

Proteínas	Recidiva/Persistência		Total
	não	sim	
p53 <50% / MT <50%	2 (10,52%)	0 (0%)	2 (8,33%)
p53 <50% / MT >50%	6 (31,57%)	2 (40,0%)	8 (33,33%)
p53 >50% / MT < 50%	4 (21,05%)	0 (0%)	4 (16,66%)
p53 >50% / MT >50%	7 (36,84%)	3 (60,0%)	10 (41,66%)
total	19 (100%)	5 (100%)	24 (100%)

MT metalotioneína

p=0,633 (Qui-quadrado)

p=1 (Fisher)

5.11.7 Correlação entre a imunoexpressão da proteína p53 do tumor índice e a morte relacionada ao tumor.

A correlação entre a imunoexpressão da proteína p53 do tumor índice com a morte relacionada ao próprio tumor não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), ou seja, não existiu relação entre a expressão aumentada da p53 e a morte do paciente relacionada ao tumor.

Tabela 32: Avaliação da expressão da proteína p53 em pacientes que tiveram morte relacionada ao tumor

P53	Morte pela doença primária			total
	não	sim	Sem ac	
<50%	9 (52,95%)	1 (20,0%)	0	10 (45,45%)
$\geq 50\%$	8 (47,05%)	4 (80,0%)	2	12 (54,54%)
total	17 (100%)	5 (100%)	2	22 (100%)
Sem ac: sem acompanhamento		p=0,193 (Qui-quadrado)		
		p=0,3233 (Fisher)		

5.11.8 Correlação entre a imunoexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice e a morte relacionada ao tumor.

A correlação entre a imunoexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice com a morte relacionada ao próprio tumor não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), ou seja, não existiu relação entre a expressão aumentada da Metalotioneína e a morte do paciente relacionada ao tumor.

Tabela 33: Avaliação da expressão da Metalotioneína em pacientes que tiveram morte relacionada ao tumor.

MT	Morte pela doença primária			total
	não	sim	Sem ac	
<50%	5 (29,41%)	0 (0%)	1	5 (22,72%)
>=50%	12 (70,59%)	5 (100%)	1	17 (77,27%)
total	17 (100%)	5 (100%)	2	22 (100%)

MT metalotioneína

Sem ac: sem acompanhamento

p=0,168 (Qui-quadrado)

p=0,2898 (Fisher)

5.11.9 Correlação da proteína p53 do tumor índice com o aparecimento de um segundo tumor primário em boca e orofaringe.

A correlação entre a imunoexpressão da proteína p53 do tumor índice com aparecimento de um segundo tumor primário foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quando utilizamos o teste do Qui-quadrado; porém, apresentou-se muito próximo da significância quando utilizamos o teste exato de Fisher (p muito próximo a 0,05), ou seja, não existiu relação entre a expressão aumentada da Metalotioneína e a mortalidade relacionada ao tumor.

Tabela 34: Avaliação da expressão do p53 em pacientes que tiveram um segundo tumor primário em boca e orofaringe

p53	STP			
	não	sim	Sem ac	total
<50%	9 (60,0%)	1 (14,28%)	0	10 (45,45%)
>=50%	6 (30,0%)	6 (85,71%)	2	12 (54,54%)
total	15 (100%)	7 (100%)	2	22 (100%)

Sem ac: sem acompanhamento p=0,045 (Qui-quadrado)
p=0,0743 (Fisher)

5.11.10 Correlação da proteína Metalotioneína do tumor índice com o aparecimento de um segundo tumor primário em boca e orofaringe.

A correlação entre a imunoexpressão da proteína Metalotioneína do tumor índice com aparecimento de um segundo tumor primário não foi estatisticamente significante ($p>0,05$), ou seja, não existiu relação entre a expressão aumentada da Metalotioneína e a mortalidade relacionada ao tumor.

Tabela 35: Avaliação da expressão da Metalotioneína em pacientes que tiveram um segundo tumor primário em boca e orofaringe

MT	STP			
	não	sim	Sem ac	total
<50%	3 (20%)	2 (28,57%)	1	5 (22,72%)
>=50%	12 (80%)	5 (71,42%)	1	17 (77,27%)
total	15 (100%)	7 (100%)	2	22 (100%)

MT metalotioneína
Sem ac: sem acompanhamento p=0,655 (Qui-quadrado)
p= 1 (Fisher)

5.11.11 Correlação da expressão da Metalotioneína e da proteína p53 no tumor índice com a expressão no segundo tumor primário, displasias de baixo risco e alto risco.

Em seis pacientes que desenvolveram nove segundos tumores primários em boca e orofaringe, dois pacientes desenvolveram mais de um segundo tumor (pacientes 6 e 28). Estatisticamente esta amostra não é suficiente para ser representativa; porém, fizemos uma análise descritiva dos achados na imunohistoquímica apresentada na tabela 36.

Tabela 36: Descrição da imunoexpressão do p53 e Metalotioneína nos tumores índices e nos segundos tumores primários:

paciente	p53 tu índice	MT tu índice	p53 STP	MT STP
6	2	2	2	2
			0	1
			2	0
28	2	2	0	2
			0	1
42	2	1	2	0
52	2	2	1	2
79	2	0	2	2
80	0	2	1	2

0: imunoexpressão menor que 5% das células

1: imunoexpressão maior ou igual a 5% e menor que 50%

2: imunoexpressão maior ou igual a 50% das células

Tu: Tumor

STP: Segundo tumor primário

MT: Metalotioneína

6 DISCUSSÃO

6-DISCUSSÃO

6.1 Introdução

Com a pretensão de melhor clareza, os resultados serão discutidos separadamente, sendo inicialmente comentada a frequência de segundos tumores primários em cabeça e pescoço e a seguir os fatores de risco, estadiamento e localização dos tumores índices, bem como o estudo imunohistoquímico.

O aparecimento de um segundo tumor maligno no mesmo indivíduo é fenômeno conhecido de longa data e, entre todas as neoplasias malignas conhecidas são os pacientes com tumores de cabeça e pescoço os mais propensos a desenvolver uma segunda neoplasia maligna primária (SCHWARTZ et al. 1994).

A teoria do “campo de cancerização” proposta por SLAUGHTER et al. em 1953 relaciona a ocorrência de múltiplos tumores malignos na cabeça e pescoço com a exposição contínua e prolongada a carcinógenos comuns como o álcool e tabaco (SLAUGHTER et al., 1946; SLAUGHTER et al., 1953; GROSSMAN et al., 1983).

6.2 Frequência de segundos tumores primários em cabeça e pescoço

Sabe-se que as taxas de diagnóstico inicial dos STP entre diferentes serviços de diferentes populações são variáveis, e também variam em um mesmo serviço, como estudado no HC-FMUSP por CERNEA et al. em 1988 e KAWATA et al. em 2006, e estão relacionadas aos métodos de

investigação utilizados na detecção precoce durante o acompanhamento dos pacientes (CARVALHO et al., 2004).

Dos 211 pacientes avaliados num tempo médio aproximado de 25 meses, realizamos diagnóstico de 24(11,37%) STP em boca e orofaringe.

De acordo com a literatura, a localização topográfica mais freqüente do STP é, em ordem de freqüência, em outro sítio da própria cabeça e pescoço, e a seguir, no pulmão e esôfago. Estudos retrospectivos e prospectivos mostraram que 10 a 16% dos pacientes que tiveram um câncer de cabeça e pescoço desenvolveram um segundo tumor primário em períodos de seguimento variáveis, sendo que cerca de 40% deles tiveram estes novos tumores localizados na cabeça e pescoço, 27 a 31% nos pulmões e 9 a 16% no esôfago (LEÓN et al., 1999, HERRANZ et al., 2000 e GUARDIOLA et al., 2004, KAWATA et al., 2006). No Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço HC-FMUSP a incidência mais recente antes deste trabalho dos STP foi de 19,9%, sendo a localização mais freqüente a boca com 7,8%.(KAWATA et al., 2006).

6.3 Fatores associados para desenvolvimento de segundos tumores primários em cabeça e pescoço

Os grupos A e B são comparáveis quanto a idade, sexo, estadiamento e o consumo de álcool e tabaco, conforme já apresentamos nos resultados. Uma análise estatística correlacionando idade, sexo, estadiamento e o consumo de álcool e tabaco com o STP não pôde ser realizada com precisão, devido ao baixo número de STP diagnosticados no grupo A. Desta

forma, apenas comparamos as variáveis entre os grupos, melhor discutidas a seguir:

6.3.1 Idade e sexo

Estatisticamente não houve diferença entre os grupos A e B quanto a idade ($p=0,091$) e sexo ($p=0,800$).

A média de idade dos seis pacientes no grupo A que desenvolveram STP em boca e orofaringe foi de 63,83 com mediana de 67,5($\pm 9,96$), com máxima de 73 e min 47. No Grupo B, a média de idade dos 15 pacientes que apresentaram os 18 STP em boca e orofaringe foi de 63,6 com mediana de 65($\pm 10,38$) com máxima 79 e min 48. Baixa idade foi uma variável determinada como fator de risco para formação de STP (WARREN S, GATES S, 1932), fato não verificado em nosso trabalho.

A maioria dos casos de segundo tumor primário ocorreu no sexo masculino. No grupo A analisamos 96 (90,6%) pacientes masculinos e 10 (9,43%) femininos. No grupo B foram 94 (89,52%) masculinos e 11 (10,47%) femininos.

6.3.2 Relação entre localização do tumor índice e o segundo tumor primário de cabeça e pescoço

Em nosso trabalho, no grupo A foram observados 108 tumores de cabeça e pescoço prévios ao estudo, sendo que a localização mais freqüente dos tumores primários foi a laringe, com 46 (39,81%) tumores, e, em segundo, a boca com 30 (30,1%). Já no Grupo B, totalizamos 109

tumores, sendo o sítio mais freqüente a boca com 43 (39,44%) neoplasias, e, em segundo, a laringe com 27 (24,77%).

O sítio primário mais freqüente dos pacientes que desenvolveram um STP no grupo A foi a boca com três casos (50%) seguido pela orofaringe com dois casos (33,33%). No grupo B, este sítio foi também a boca com sete casos (46,6%), seguido pela orofaringe em cinco casos (13,33%).

Parece haver um risco aumentado de desenvolvimento de STP em boca e orofaringe quando o tumor primário é em boca e orofaringe observando estes resultados. Na literatura, trabalhos descrevem a inexistência de sítios preferenciais de um tumor na cabeça e pescoço para um risco aumentado de desenvolvimento dos STP. As regiões anatômicas do tumor primário associadas ao STP em estudos retrospectivos mostraram resultados discrepantes: 6,4 a 10,8 % na laringe, 4 a 11,7% na hipofaringe, 4,1 a 17,5% na cavidade oral e 3,9 a 11,5% na orofaringe, com um seguimento mínimo de dois anos (HERRANZ et al., 2000 e SCHWAGER et al., 2000).

6.3.3 Relação entre estadiamento do tumor índice e o desenvolvimento de segundo tumor primário em cabeça e pescoço.

Não houve diferença estatística entre os grupos com relação ao estadiamento ($p=0,165$). Nos grupos A e B observamos que os pacientes com STP de cabeça e pescoço em sua maioria estavam classificados no

subgrupo IVa, respectivamente três (50% do subgrupo) e sete (38% do subgrupo).

Devemos considerar que não tivemos STP no subgrupo IVb possivelmente pelo mau prognóstico, que não permite tempo de sobrevivência suficiente para o desenvolvimento de STP.

6.3.3 Relação entre estadiamento do tumor índice e o desenvolvimento de segundo tumor primário em cabeça e pescoço.

No grupo A, quanto à quantidade semanal de etanol, o subgrupo com maior consumo, acima de 601g, constituiu-se de 57 casos (53,77% de todos os pacientes) e foi o que apresentou mais STP, em cinco pacientes (8,77% do grupo acima de 601g). O mesmo ocorreu com o grupo B, onde 11 pacientes (15,27% do subgrupo) utilizaram acima de 601g de etanol por semana e desenvolveram segundo tumor primário de cabeça e pescoço.

No grupo A, quanto à duração da ingestão de álcool, o subgrupo que apresentou maior número de segundos tumores foi o que ingeriu álcool entre 26 e 35 anos, sendo quatro casos (prevalência de 9,52%) no subgrupo de 42 (39% dos pacientes), possivelmente por se tratar do subgrupo com maior número de participantes. No grupo B, o subgrupo que apresentou maior número de segundos tumores primários foi também o que se situou entre 26 e 35 anos de etilismo, com nove casos (24,32% do subgrupo), possivelmente também por se tratar do subgrupo com maior número de participantes.

Deve-se ainda considerar que além do etanol, outras substâncias presentes em bebidas alcoólicas podem representar fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia (CHYOU et al., 1995).

Com relação à distribuição dos pacientes conforme a duração do tempo de consumo de tabaco em anos, observamos no grupo A uma tendência aos subgrupos com maior duração apresentarem mais STPCP; porém, no grupo B, até mesmo dois pacientes sem história prévia de cigarro apresentaram segundos tumores primários, sendo um destes diagnosticado com Lugol.

Na distribuição dos pacientes de acordo com o número de cigarros consumidos ao dia observamos que o aparecimento de STPCP no grupo A foi mais freqüente no subgrupo dos que fumaram entre 20 a 29 cigarros ao dia, enquanto que no grupo B foi no subgrupo que consumia mais de 30 cigarros.

Assim, estes resultados são compatíveis com os relatos de CHYOU et al., 1995 e RIBOLI et al em 1996, que observaram risco aumentado quando o consumo ultrapassa dez cigarros por dia.

Não houve diferença estatística entre os dois grupos quando os índices de álcool foram analisados ($p=0,181$), e não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos quanto à aplicação do índice de Brinkman ($p=0,118$), ou seja, ambos os grupos são comparáveis quanto ao consumo de álcool e tabaco, os mais importantes fatores de risco para o desenvolvimento de carcinomas da boca e da orofaringe (SHONS et al., 1985; FRANCO et al.; 1989 e OKUMURA et al., 1990).

6.4 Comparação entre o exame convencional e a cromoscopia na detecção de lesões neoplásicas em cabeça e pescoço

Dos 211 pacientes avaliados, caso não utilizássemos o Lugol para diagnósticos no grupo B, possivelmente faríamos diagnóstico de STP em boca e orofaringe de seis casos no grupo A e seis casos no grupo B (5,68% do total).

O Lugol possibilitou o diagnóstico precoce de 12 lesões que não foram visualizadas ou passaram despercebidas durante o exame inicial dos pacientes B, ou seja, um acréscimo diagnóstico de 200% nos STP em cabeça e pescoço. Desta forma, nossa incidência aumentou de 5,68% para 17,14%.

Não foi possível realizar uma comparação direta entre o grupo A e B quanto à superioridade no método diagnóstico com Lugol por não termos realizado biópsias suficientes no grupo A durante o exame convencional para correta avaliação estatística, pois a biópsia é considerada o “padrão ouro” no que se refere à acurácia dos métodos diagnósticos. Damos preferência ao acompanhamento das lesões na maioria dos casos por não despertarem suspeita de malignidade.

Isto não significa que no grupo A não houve uma prevalência de STP semelhante ao grupo B, pois estes tumores podem apenas não terem sido diagnosticados por não se manifestarem clinicamente. Só por este motivo, o exame com Lugol se justifica, pois de certa forma “precipita a manifestação clínica”, favorecendo o diagnóstico precoce.

Devemos, ainda, considerar que o acompanhamento de aproximadamente 25 meses nos dois grupos, no qual todos os casos eram acompanhados pelo autor deste trabalho e pela equipe da cirurgia de cabeça e pescoço do Serviço HC-FMUSP, seria aparentemente suficiente, mas não possibilitou o diagnóstico de lesões iniciais (displasias e carcinomas in situ) muito possivelmente presentes nos doentes do grupo A que puderam ser identificadas com o auxílio do Lugol no grupo B.

Uma inferência sobre as causas da não manifestação destes tumores em pacientes no grupo A pode ser o tempo relativamente baixo de acompanhamento, que por estes tumores apresentarem um ciclo de mutações relativamente baixo, impediu a formação numérica necessária de células para a sua visualização ou a sintomatologia do doente.

O não diagnóstico da manifestação pode estar também relacionado a uma semelhança na apresentação destes tumores com a mucosa irradiada, o que “confunde” o examinador que acompanha o doente por não possuir o brilho e o tônus da mucosa normal.

Convém lembrar que os números apresentados de STP correspondem a tumores diagnosticados no serviço de CCP do HC-FMUSP como um todo, seja no primeiro exame de nosso trabalho, com ou sem a solução de Lugol, seja em qualquer outro momento do seguimento conosco ou outro examinador.

6.5 Análise Imunoistoquímica do p53 e Metalotioneína

Na análise imunoistoquímica dos tumores índice e os STP diagnosticados com a solução de Lugol, o único resultado significativo foi o da correlação da imunoexpressão do p53 no tumor índice e a ocorrência de segundos tumores primários, já descritos na literatura (SHIN DM et al. 1996, CARLOS DE VICENTE et al., 2004;). Neste caso, o $p=0,045$ foi $<0,05$ no teste do qui-quadrado e muito próximo da significância estatística no teste exato de Fisher ($p=0,0743$).

Não observamos correlação entre a metalotioneína e os parâmetros de mau prognóstico, como persistência e recidiva, STP e mortalidade, ao contrário do que é observado na literatura (HISHIKAWA et al., 1999 e CARDOSO et al., 2002).

6.6 Considerações Finais

Nosso tempo de seguimento foi pequeno, porém considerável. Em média foi de 25 meses para cada grupo, onde foi possível estabelecer dados prognósticos em nossa casuística, como a persistência ou recidiva, os STP e a mortalidade em cada grupo dos tumores índice.

Quanto ao impacto na sobrevida, optamos por não apresentar curva de sobrevida, pois ao nosso ver estatisticamente os resultados dariam uma falsa representatividade e não seriam significantes para concluir se o Lugol aumenta ou não a sobrevida, pelo baixo número de óbitos relacionados ao tumor índice e ao STP dos pacientes em seguimento (respectivamente dez no grupo A e sete no grupo B, sendo 1 pelo STP), juntamente com o tempo

de seguimento pequeno e o alto número de pacientes que perderam acompanhamento, totalizando 29 pacientes (13% do total).

A alta sensibilidade do método da cromoscopia com Lugol sugere seu emprego de rotina para seguimento de pacientes com carcinomas epidermóide de cabeça e pescoço, porém deve ser utilizado em conjunto com o exame físico freqüente da boca, pois tivemos um caso de STP que foi diagnosticado três meses após o exame com Lugol.

Em um estudo com tempo maior de acompanhamento possivelmente poderemos notar um impacto positivo na diminuição da mortalidade dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

O estabelecimento precoce do diagnóstico e o tratamento dos STP de boca e orofaringe devem representar a prevenção mais efetiva aos pacientes portadores de um carcinoma de cabeça e pescoço, uma vez que a cessação do tabagismo e etilismo diminui o risco de STP, porém não elimina a possibilidade de desenvolvê-lo (FRANCO et al., 1989).

A associação do estudo de lesões diagnosticadas com corantes e a imunoexpressão de proteínas relacionadas a carcinogênese nestas lesões podem nos revelar informações preciosas sobre o desenvolvimento do tumor maligno, uma vez que os corantes evidenciam lesões ainda não visíveis, ao contrário do que estudamos rotineiramente.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

1. O exame de cromoscopia com Lugol é um complemento importante na detecção dos segundos tumores primários em boca e orofaringe, devido a sua elevada sensibilidade. A prevalência de STP aumentou em 200% no grupo em que o exame foi realizado com Lugol (grupo B) e também foi 200% maior do que no grupo utilizado como controle (grupo A).

2. A imunoexpressão aumentada do P53 no tumor índice foi estatisticamente significativa quando o paciente desenvolveu um segundo tumor primário diagnosticado com lugol, não visível sem o corante, o que não ocorreu com a metalotioneína. Não observamos significância na expressão aumentada do p53 e da Metalotioneína com outros fatores prognósticos como a recidiva ou persistência e a mortalidade.

8 ANEXOS

8.1 Quadros referentes ao Estadiamento T N M dos Cânceres de Cabeça e Pescoço

Quadro 7. Supraglote

T1	Uma sub-localização anatômica, mobilidade normal.
T2	Mucosa de mais de uma sub-localização adjacente da supraglote ou da glote, ou de região adjacente fora da supraglote; sem fixação.
T3	Fixação da corda, ou invasão da área pós-cricóide, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico, erosão da cartilagem tireóide.
T4a	Toda cartilagem tireóide; traquéia; partes moles do pescoço; músculos profundos/extrínsecos da língua alça muscular tireóide e esôfago.
T4b	Espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, artéria carótida.

Quadro 8. Glote

T1	Limitado à(s) corda(s) vocal (is), mobilidade normal (a) uma corda (b) ambas as cordas.
T2	Supraglote, subglote, mobilidade da corda vocal diminuída.
T3	Fixação da corda, espaço paraglótico, erosão de cartilagem tireóide.
T4a	Toda cartilagem tireóide; traquéia; partes mole do pescoço: músculos profundos/extrínsecos da língua alça muscular; tireóide e esôfago.
T4b	Espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, artéria carótida.

Quadro 9.Subglote

T1	Limitado a subglote
T2	Extensão à(s) corda(s) vocal. (is) com mobilidade normal ou diminuída
T3	Fixação da corda vocal
T4a	Toda cartilagem tireóide ou cricóide; traquéia, músculos profundos/extrínsecos da língua; alça muscular, tireóide e esôfago.
T4b	Espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais, artéria carótida

Quadro 10. Todas as localizações

N1	Homolateral, único ≤ 3 cm
	(a) Homolateral, único, > 3 cm até 6 cm
N2	(.b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm
	(c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Quadro.11. Grupamentos por estádios laringe

Estádio	0Tis	N0	M0
Estádio I	T1a,b	N0	N0
Estádio II	T2a,b	N0	M0
Estádio III	T1,T2	N1	M0
Estadio IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
Estadio IVB	Tb	qualquer N	M0
	qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	qualquer T	qualquer N	M1

Quadro 12. Orofaringe

T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm até 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	Laringe, músculos profundos/extrínsecos da língua, pterigóide medial, palato duro, mandíbula
T4b	Músculo pterigóide lateral, lâminas pterigóides, nasofaringe lateral, base do crânio, artéria carótida.

Quadro 13. Hipofaringe

T1	≤ 2 cm, limitado a uma sub-localização anatômica
T2	> 2 cm até 4 cm ou mais de uma sub-localização anatômica
T3	> 4 cm ou com fixação na laringe
T4a	Cartilagem tireóide/cricóide, osso hióide, glândula tireóide, esôfago, compartimento central de partes moles
T4b	Fáscia pré-vertebral, artéria carótida, estruturas mediastinais

Quadro 14. Orofaringe e hipofaringe

N1	Homolateral, único, ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, >3cm até 6cm (b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm (c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Quadro 15. Grupamento por estádios (orofaringe e hipofaringe)

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	

Quadro 16. Nasofaringe

T1	Nasofaringe
T2	Partes moles
T2a	Orofaringe/cavidade nasal sem extensão parafaríngea
T2b	Tumor com extensão parafaríngea
T3	Invasão de estrutura óssea, seios paranasais
T4	Extensão intracraniana, compartimento de nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe, órbita, espaço mastigador
N1	Metástase unilateral em linfonodo(s) ≤ 6 cm, acima da fossa supra-clavicular
N2	Metástase bilateral em linfonodo(s) ≤ 6 cm, acima da fossa supra-clavicular
N3	(a) > 6 cm (b) na fossa supra-clavicular

Quadro 17 Grupamento por Estádio Nasofaringe

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio IIA	T2a	N0	M0
Estádio IIB	T1	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0, N1	M0
Estádio III	T1	N2	M0
	T2a, T2b	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Estádio IVA	T4	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

Quadro 18. Lábio, cavidade oral

T1	≤ 2 cm
T2	> 2 cm até 4 cm
T3	> 4 cm
T4a	<i>Lábio:</i> invade cortical óssea, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, pele
	<i>Cavidade oral:</i> invade cortical óssea, músculos profundos extrínsecos da língua, seios maxilares, pele
T4b	Espaço mastigador, lâminas pterigóides, base do crânio, artéria carótida interna
N1	Homolateral, único ≤ 3 cm
N2	(a) Homolateral, único, > 3 cm até 6 cm
	(b) Homolateral, múltiplo, ≤ 6 cm
	(c) Bilateral, contralateral, ≤ 6 cm
N3	> 6 cm

Quadro 19. Grupamento por Estádio lábio e cavidade oral

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	Qualquer T	N3	M0
	T4b	Qualquer N	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

8.2 Dados epidemiológicos dos pacientes:

Grupo A

Paciente	Nome	RGHC	Idade	Sexo	Profissão
1	JAS	2928266B	67	M	aposentado
2	AAS	13615694B	64	M	comerciante
3	SRLM	13529439 d	74	M	vendedor
4	HP	13647828E	70	M	marceneiro
5	JJS	3222063G	51	M	aposentado
6	LB	13487903B	51	M	metalúrgico
7	RR	7029845C	73	M	aposentado
8	RP	13496555K	69	M	vendedor
9	OF	13658518I	54	M	comerciante
10	ABS	13649666D	43	M	vendedor
11	CSS	44104004C	55	M	aposentado
12	AM	13626927H	82	M	sapateiro
13	JCS	13644516D	72	M	comerciante
14	ASL	13560593I	68	M	pintor
15	JAC	13652996A	46	M	mecânico
16	NC	2776410I	76	M	comerciante
17	MCC	13516475F	60	M	gesseiro
18	WG	13623504D	65	M	pintor
19	ALS	13489534I	50	M	encanador
20	PAP	3200939G	70	M	aposentado
21	MDS	88500204J	52	M	servente de pedreiro
22	ABB	13666567J	62	M	pedreiro
23	ELMO	13659469C	78	F	do lar
24	JRS	13672258E	63	M	aposentado
25	MCP	13660670G	72	M	aposentado
26	ALS	3325726J	43	M	comerciante
27	JSS	13672967H	58	M	comerciante
28	DCS	2161270F	41	M	gerente comercial
28	SMP	3031116F	50	M	desempregado
30	LCS	3091084J	71	M	aposentado
31	MC	13498769H	69	M	comerciante
32	CLG	3194934K	56	M	taxista
33	JO	3257476H	78	M	aposentado
34	LFB	13464920D	53	M	vendedor
35	FLS	13606565D	84	M	taxista
36	YK	13670211A	66	F	do lar
37	LN	13667782G	60	M	camelô
38	CM	13480511H	61	M	motorista
39	BSL	13691693H	58	M	aposentado
40	VAG	13673349I	63	M	policial aposentado
41	RB	13562178E	58	M	encarregado. de limpeza
42	DBR	13715876B	45	M	desempregado
43	JF	3251672A	81	M	ex-padre
44	NT	2449854A	87	F	aposentado
45	AA	13649772A	68	M	marceneiro
46	JAF	13721393K	48	M	torneiro mecânico

Paciente	Nome	RGHC	Idade	Sexo	Profissão
47	HMLC	3141897F	77	M	aposentado
48	LAS	13446707B	54	M	aposentado
49	AFSM	13555096G	70	M	aposentado
50	MIS	2170634H	62	M	aposentado
51	CSS	13701915J	56	M	desempregado
52	LN	13667782G	61	M	aposentado
53	LS	13599841F	52	M	aposentado
54	LPB	2050078B	80	F	aposentado
55	JRA	3334079H	57	M	pedreiro
56	ARB	13701335F	50	M	marceneiro
57	OC	13607881G	51	M	pedreiro
58	WG	3314431B	69	M	pintor autos
59	RF	2823494H	55	M	motorista
60	FZF	3312064E	54	M	desempregado
61	AS.	2957150B	80	M	aposentado
62	UAC	3211988D	56	M	aposentado
63	EJS	88500226B	71	M	agricultor
64	DMS	13696152E	53	M	aposentado
65	AUB	13710610D	59	M	desempregado
66	UPA	44109981I	45	M	motorista
67	TN	3294527I	51	M	desempregado
68	ASC	13560593I	72	M	pintor
69	MCSG	2409271B	67	F	do lar
70	VL	5088930C	69	M	aposentado
71	A.MS	13483237D	71	M	aposentado
72	LP.	3331979I	69	M	aposentado
73	JL,	2577436F	69	M	desempregado
74	NF	13661911G	77	M	do lar
75	AJA	3277253B	65	M	desempregado
76	CP	13760776A	55	M	desempregado
77	VM	13730036D	59	M	mecânico
78	RR	2488849B	61	M	despachante
79	VD	2969709A	55	M	desempregado
80	APS	13767084D	58	M	aposentado
81	EQA	13740869I	47	M	açougueiro
82	HAA	13758582I	56	M	encarregado de pagamento
83	LVS	44102803D	51	F	do lar
84	JSS	13601212D	73	M	comerciante
85	JGP	13703646B	43	M	motorista
86	JGV	2480530K	55	F	do lar
87	GFC	2498539K	55	M	frentista
88	MPA	13776738H	55	M	desempregado
89	JG	13622977B	69	M	aposentado
90	ACS	13689463B	52	M	pedreiro
91	EAL	5355314H	49	F	professora
92	OAN	13777962C	58	M	arte finalista
93	SMS	13775188K	65	M	aposentado
94	TCS	13784693C	57	M	desempregado
95	JMFV	13736298A	66	M	pedreiro
96	HB	88500729A	49	M	mecânico

Paciente	Nome	RGHC	Idade	Sexo	Profissão
97	AO	3279856I	60	M	desempregado
98	AFS.	13730022K	80	M	aposentado
99	DAA	3128995C	63	M	aposentado
100	AAL	13630329J	47	F	atendente de enfermagem
101	MAR	13487097G	63	M	agricultor
102	JAF	13458345C	61	M	sapateiro
103	MAD	2023038F	50	F	do lar
104	EAS	13622221G	74	M	aposentado
105	CPS	13730712H	94	M	aposentado
106	AAD	13750259H	57	M	desempregado

Grupo B

Paciente	Nome	RGHC	Idade	Sexo	Profissão
1	EPS	13474711H	46	M	auxiliar Limpeza
2	VLF	13653029F	53	F	do lar
3	LCR	13496974A	49	M	tec. Máq de Escrever
4	EE	2348667D	57	M	Militar
5	EM	2985602I	65	M	Vendedor
6	ABO	2875270H	48	M	Encarregado
7	JFN	13615365K	48	M	Motorista
8	DB	13654034C	55	M	Mecânico
9	AMA	2663836I	67	M	Comerciante
10	RRF	88500265B	49	M	Pedreiro
11	IAS	2300259H	72	M	Aposentado
12	GS	3104780G	74	M	Lavrador
13	LAT	3177013G	61	M	Aposentado
14	SOG	13637152C	51	M	Aux Escritório
15	CFA	3224268F	55	M	Motorista
16	JPF	13471526A	40	M	Metalúrgico
17	CK	13451568J	56	M	Eletricista
18	ES	13647589I	61	M	Eletricista
19	AFAA	3268828E	51	M	Comerciante
20	GSN	44104291D	54	M	Comerciante
21	WG	3314431B	68	M	Militar
22	AP	13463921H	60	M	Marceneiro
23	JRS	13656023H	55	M	Eletricista
24	LXP	5359886K	52	M	Taxista
25	AFM	13528566J	65	M	Carpinteiro
26	JJS	2319819K	70	M	aposentado
27	BB	2211405D	75	M	Químico/degustador
28	LP	2542149K	60	M	Cabeleireiro
29	GSC	13678063G	55	M	desempregado
30	AJR	13453860G	55	M	Carpinteiro
31	DPP	3070529I	76	F	Gerente
32	NAL	13455321F	58	F	Do Lar

Paciente	Nome	RGCH	Idade	Sexo	Profissão
33	AMOS	3075031I	53	F	Recepcionista
34	DGM	13487798k	57	M	desempregado
35	NS	13481108D	70	M	aposentado
36	BE	13555644K	79	M	Cozinheiro
37	JPF	13593777C	63	M	Pedreiro
38	GASN	13466311I	40	M	Motorista
39	EMM	13542154E	51	M	Pedreiro
40	HÁ	13448601B	79	M	Comerciante
41	JTC	13450992G	62	M	Caminhoneiro
42	FF	2621461k	57	M	Aposentado
43	DAB	13457210D	56	F	Auxiliar Administrativo
44	EOS	3184838C	66	M	Motorista
45	IAS	2300259H	72	M	aposentado
46	SSR	3029057D	64	M	desempregado
47	SSA	13787243H	46	M	açougueiro
48	SSM	3082138G	43	M	Faxineiro
49	JLV	13551719I	63	M	Vendedor
50	RVS	13585405A	67	M	Comerciante
51	LP	13645717A	67	F	Faxineira
52	JRS	13653862B	79	F	aposentado
53	JM	13607882F	68	M	aposentado
54	AFO	13597615G	52	M	Pedreiro
55	JRS	1367262B	67	M	Carpinteiro
56	LRPC	13497587F	63	M	Comerciante
57	CRP	13492597F	49	M	Amador
58	MMN	13629430F	55	M	Pedreiro
59	MAS	13483237D	70	M	aposentado
60	SCMS	13610206B	48	M	Taxista
61	GF	13496213D	65	M	Mecânico
62	IJF	13542547K	51	M	func publico aposentado
63	OBP	13470466I	50	M	Mecânico
64	JCS	13649676A	59	M	almojarife
65	CF	13612133A	60	M	Mecânico
66	AAC	44105948A	51	M	Pedreiro
67	JL	13675226A	55	M	Vigilante
68	MFS	3309177J	66	M	Encarregado
69	MVT	13687606H	62	M	torneiro mec aposent
70	HGB	7023168H	49	M	desempregado
71	HIL	13494348G	48	F	Modelista
72	JD	2033312K	55	M	escriturário
73	OP	3178640E	59	M	Aposentado
74	SSM	3082138G	44	M	desempregado
75	RFC	3313884F	72	M	aposentado
76	RB	13440335H	64	M	Contador
77	BFR	13686551G	65	M	Aposentado
78	RA	13682403K	58	M	Motorista
79	OBN	13800976k	69	M	Garçom
80	MFA	13765273J	57	M	Agricultor

Paciente	Nome	RGHC	Idade	Sexo	Profissão
81	JMS	13556483C	61	M	Lavrador
82	JFC	5356310G	79	M	aposentado
83	AMBC	3127327G	57	F	do lar
84	SMC	2364199J	59	M	Pintor
85	EACF	13555308I	52	M	desempregado
86	MAS	5352902D	74	M	aposentado
87	OAQ	13629216C	44	M	Motorista
88	BGP	2449960I	65	M	Aposentado
89	ARO	13738230F	53	M	comerciante
90	BG	13598728C	60	M	encanador
91	AM	13608687D	62	M	Lavrador
92	DJ	3153328K	56	M	lavador de automóveis
93	GRDF	13696756J	51	M	adm de empresas
94	JLF	3169393K	58	M	aposentado
95	SRF	13473526B	48	M	Pescador
96	SBS	13650631B	61	M	montador
97	LAP	13444869J	55	M	comerciante
98	MPM	3179129F	78	F	Do Lar
99	GMR	13461850C	70	M	comerciante
100	AFS	13730022K	81	M	aposentado
101	AAVL	5135024I	72	F	comerciaría aposentada
102	AFO	13708427A	43	M	encanador aposentado
103	JSS	13562794A	53	M	Funileiro
104	ALL	13668366I	60	M	desempregado
105	JSS	13676336K	51	M	desempregado

8.3 Descrição das variáveis relacionadas ao etilismo

Grupo A

Paciente	T.E	Tipo de Bebida	índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TS BE
1	30 anos	Cerveja/Cachaça/Conh aque	58,76	1 dose de cada	108 meses
2	35 anos	Cachaça	120,31	5 doses	5 meses
3	60 anos	Cerveja	61,07	1 cerveja	ainda bebendo
4	50 anos	Cachaça/Cerveja/Conh aque/Wisky	498,39	6 latas cerveja, 1/2 l destilados	ainda bebendo
5	28 anos	cachaça	179,5	1/2 litro	132m
6	18 anos	cachaça	115,39	1/2 litro	168m
7	50 anos	cachaça	206,25	6 doses	50 meses
8	18 anos	cerveja	106,71	10 latas/dia	ainda bebendo
9	30 anos	cachaça	236,78	10 doses cachaça/ 1 cerveja	ainda bebendo
10	20 anos	cachaça cerveja	276,78	1 garrafa/dia	ainda bebendo

Paciente	T.E	Tipo de Bebida	índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TS BE
11	16 anos	cachaça cerveja	205,14	1 litro de cachaça/dia cerveja eventual	50m
12	40 anos	cachaça	256,42	1/2 litro/dia	ainda bebendo
13	20 anos	cachaça	512,85	2 garrafas	48m
14	40 anos	cerveja/pinga/conhaque	550	1 garrafa/dia	ainda bebendo
15	40 anos	cachaça	137,5	5 doses	24m
16	20 anos	cachaça cerveja	109,46	5 doses/dia 2 cerveja	24 m
17	56 anos	wisky, cachaça e cerveja	1.052	1/2 garrafa cachaça, 6 garrafas de cerveja	48m
18	50 anos	Cachaça/Cerveja	119,64	2 doses cachaça/ 1 cerveja	5m
19	15 anos	Cerveja/uísque	21,16	2 cervejas/1 dose uísque	36m
20	35 anos	Cachaça/Cerveja	179,06	3 doses 3 cervejas	60m
21	40 anos	Cachaça	82,5	3 doses	12meses
22	19 anos	Cerveja	0,16	1 lata /dia fim semana	ainda bebendo
23	28 anos	cerveja	16,6	1lata/dia	2 meses
24	25 anos	Cachaça/Cerveja	197,32	10 doses e 1 cerveja	36m
25	35 anos	Cachaça	448,75	1 garrafa cachaça	12meses
26	20 anos	Cachaça/ Wodka	47,5	2 doses dia/ 1 cerveja	60m
27	30 anos	Cerveja/Cachaça/Conh aque	50,98	1 dose de cada	24m
28	20 anos	Cachaça	69.6	5 doses (fim semana)	13 meses
29	20 anos	Cerveja	20,35	1 cerveja	10 meses
30	35 anos	Cachaça/Cerveja/Conh aque/Wisky	348,87	6 latas cerveja e 1/2 l destilados	12meses
31	30 anos	Cachaça	92,81	4-5 doses/dia	16m
32	30 anos	Cachaça/cerveja/conha que	230,46	6 doses cachaça/ 6 latas cervejas/dia	60 meses
33	55 anos	Cerveja	83,97	1 a 2 cervejas/dia	20 meses
34	30 anos	Conhaque/cachaça	122,14	6 doses/dia	20 meses
35	35 anos	Cachaça	360,93	15 doses/dia	30 meses
36	0	0	nega	nega	nega
37	43 anos	cerveja	43,76	1 cerveja	10 meses
38	39 anos	cerveja	39,69	1cerveja	40 meses
39	20 anos	cachaça	256,42	1 litro	80 meses
40	0	0	nega	nega	nega
41	35	destilados e cerveja	179,6	3 doses /3 cervejas	60 meses
42	21 anos	cerveja	12,45	1 lata /dia	ainda bebendo
43	0	0	nega	nega	nega
44	30 anos	Cachaça/Cerveja	73,98	1 dose pinga/3 cervejas	24m
45	34 anos	cachaça/cerveja	92,58	1 dose pinga/2 cervejas garrafa	12meses
46	30 anos	cerveja	53,35	3 latas cerveja	12meses

Paciente	T.E	Tipo de Bebida	índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TS BE
47	30 anos	cerveja	25,7	3 cervejas (fim semana)	120 meses
48	33 anos	cachaça	294,93	13 doses/dia	50 meses
49	43 anos	cerveja	25,49	1 lata cerveja/dia	social fim semana
50	40 anos	cachaça	512,85	1 garrafa	52 meses
51	40 anos	Cachaça	256,42	1/2 garrafa	ainda bebendo
52	50 anos	cachaça/cerveja	188,39	4 doses cachaça/ 1 cerveja	60m
53	43 anos	cerveja	14,58	1 garrafa/3 dias	34 meses
54	16 anos	cerveja/cachaça	69,42	5 cervejas / 2 doses de pinga	ainda bebendo
55	35 anos	cerveja/cachaça	438,12	1/2 litro/dia + 6 cervejas	76m
56	40anos	destilados	123,21	1 lata + 3 doses	6 meses
57	35 anos	cerveja/cachaça	83,75	1 garrafa/2 doses	ainda bebendo
58	32 anos	cachaça	410,28	1 garrafa/dia	24m
59	25 anos	cachaça	45.5	1 garrafa cachaça (total fim semana)	ainda bebendo
60	30 anos	Cachaça/Cerveja	112,23	1 dose cachaça/3 cervejas	92 m
61	41 anos	cachaça/cerveja	111,65	1 dose cachaça/2 cervejas garrafa	130 m
62	30 anos	cerveja	53,35	3 latas cerveja	102 m
63	25 anos	cerveja	10.7	3 cervejas(total fim semana)	24m
64	34 anos	cachaça	303,87	13 doses/dia	30m
65	34 anos	cachaça	116,87	5 doses	24m
66	25 anos	cachaça/cerveja	127.90	3 cervejas; 3 doses	48m
67	31 anos	Cachaça/cerveja	1684,51	3 cervejas; 4 garrafas	82m
68	20 anos	cachaça/cerveja	163,92	4 cervejas; 6 doses	10m
69	50 anos	cachaça/cerveja	188,39	4 doses cachaça/ 1 cerveja	72m
70	36 anos	cerveja	12,21	1 garrafa/3 dias	ainda bebendo
71	25 anos	cerveja/cachaça	161,6	5 cervejas e 2 doses	ainda bebendo
72	35 anos	cerveja/cachaça	438,12	1/2 litro/dia + 6 cervejas	96m
73	15 anos	destilados	39,83	1 lata + 3 doses	120m
74	30 anos	cerveja/cachaça	71,78	1 garrafa/2 doses	ainda bebendo
75	30 anos	cachaça	20,65	1 dose	ainda bebendo eventual
76	28 anos	cachaça	51,2	1/2 garrafa/dia(fins de semana)	ainda bebendo
77	20 anos	cachaça	384,64	1,5 garrafa	24m
78	30 anos	cachaça/cerveja	113,03	4 doses / 1 cerveja	4m
79	34 anos	cerveja	11,45	1 garrafa/3 dias	36m
80	40 anos	cerveja/cachaça	258,57	5 cervejas doses	ainda bebendo
81	30 anos	conhaque/vodka	384,64	1 garrafa	10 meses
82	12 anos	cerveja	21,34	3 latas cerveja	12meses
83	17 anos	cerveja	51,91	3 cervejas	16m

Paciente	T.E	Tipo de Bebida	índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TS BE
84	20 anos	cachaça	27,5	2 doses	120m
85	20 anos	cerveja	35,57	3 latas cerveja	20m
86	30 anos	cerveja	91,6	3 cervejas	120m
87	20 anos	cachaça	55	4doses	12meses
88	10 anos	cerveja	5,92	1 lata/dia	ainda bebe
89	50 anos	cerveja	101,78	2 garrafas	60 meses
90	30 anos	cachaça	192,32	1/2 garrafa/dia	ainda bebe
91	40 anos	conhaque	54,28	2 doses	ainda bebe
92	40 anos	cachaça	384,64	1 á 1/2 garrafa/dia	120m
93	34 anos	cachaça	217,96	1/2 garrafa/ dia	24m
94	18 anos	destilados	230,78	mais de 1 litro/dia	120m
95	30 anos	cachaça	51,56	2 a 3 doses/dia	24m
96	35 anos	cachaça	897,5	2 garrafas/dia	144m
97	20 anos	cachaça	256,42	1 litro/dia	180m
98	50 anos	cerveja	177,85	6 latas/dia	19m
99	30 anos	cerveja e caipirinha	82,09	1 a 4 doses /dia	12meses
100	40 anos	cerveja e cachaça	553,57	1 garrafa/dia	36m
101	30 anos	cerveja	17,78	1 lata/dia	ainda bebendo
102	30 anos	cachaça e cerveja	100,28	4 doses/1 lata	60m
103	25 anos	cachaça/cerveja	204,73	1/2 garrafa/ 3 latas	140 meses
104	20 anos	cachaça/cerveja	75,35	4 doses/ 1 cerveja	60m
105	62 anos	cerveja	21,03	1 garrafa/3 dias	ainda bebendo
106	30 anos	cerveja/cachaça	193,92	5 cervejas doses	ainda bebendo

TE Tempo de etilismo total até o exame

Q M/dia 1 ano antes Quantidade Media de bebida por dia 1 ano antes do tumor

TSBE Tempo sem beber ate a data do exame

Grupo B.

Paciente	TE	Tipo de Bebida	índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TSBE
1	15 a	Cachaça/Cerveja	82,05	5 doses / 2 cervejas	6 meses
2	20 a	Cerveja	244,28	12 cervejas	4 anos
3	15 a	Cachaça	52,23	5 doses	1 a 4 meses
4	35 a	Cerveja	178,12	5 cervejas	9 anos
5	40 a	Cachaça/cerveja	261,42	5 doses / 3 cervejas	3 anos
6	19 a	Cachaça/Cerveja	125,19	8 doses / 1 cerveja	12 anos
7	28 a	Cachaça	718	2 garrafas de cachaça	2 anos
8	25 a	Cachaça/Cerveja	60,26	2 doses / 1 cerveja	2 meses
9	20 a	Cerveja/uísque	34,46	2 cervejas/1 dose uísque	20 anos
10	4 anos	Cachaça/Cerveja	20,57	3 doses/3 cervejas	6 meses
11	30anos	Cachaça	61,87	3 doses cachaça	33 anos
12	45 anos	Cerveja	7,62	1 lata /dia (fim semana)	ainda bebendo
13	20 anos	Cachaça/cerveja/conh aque/Cynar/Run	298,57	1l/dia, em várias doses	1 ano
14	35 anos	Cachaça/Cerveja	275,62	10 doses / 1 cerveja	5 meses

Paciente	TE	Tipo de Bebida	Índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TSBE
15	30 anos	Cachaça	384,64	1 garrafa cachaça	6 meses
16	20 anos	Cachaça/ Cerveja/ Whisky/ Wodka	48,42	2 doses / 1 cerveja	2 anos
17	30 anos	Cerveja/Cachaça/Conhaque	144,64	1 dose de cada	2 anos
18	61 anos	Cachaça	782,1	1 garrafa cachaça	1 mês
19	35 anos	Cerveja	35,62	1 cerveja	3 anos
20	54 anos	Cachaça/Cerveja/Conhaque/Whisky	572,97	6 latas cerveja e 1/2 l destilados	1 ano
21	43 anos	Cachaça	143,75	4-5 doses	5 anos
22	39 anos	Cachaça/cerveja/conhaque	301,69	6 doses / 6 latas cervejas/	1 a 6 meses
23	20 anos	Cerveja	30,53	1 a 2 cervejas	5 meses
24	35 anos	Conhaque/cachaça/dr eher	296,25	6 doses/	2 meses
25	40 anos	Cachaça	417,85	15 doses	10 anos
26	41 anos	Cachaça	57,1	2 doses	15 anos
27	40 anos	Cachaça/ cerveja /licores	396,42	1l/dia	22 anos
28	30 anos	cachaça	62,67	3 doses	ainda bebendo
29	34 anos	cachaça	435,92	1 garrafa cachaça	ainda bebendo
30	30 anos	Cachaça/Cerveja	112,5	1 dose/3 cervejas	2 anos
31	35 anos	cachaça/cerveja	27,23	1 dose /2 cervejas garrafa(fim sem)	1a
32	15 anos	cerveja	7,62	3 latas cerveja/dia(fim semana)	1a
33	23 anos	conhaque/champanhe	9,035	1 dose champanhe/3 conhaques(fim semana)	2a
34	40 anos	cachaça	362,14	13 doses	16 anos
35	40 anos	cachaça	139,28	5 doses	2 anos
36	50 anos	cachaça/cerveja	257,14	3 cervejas 3 doses	4 anos
37	43 anos	Cachaça/cerveja	2363,58	3 cervejas; 4 garrafas	11 meses
38	16 anos	cachaça/cerveja	104,8	4 cervejas; 6 doses	ainda bebendo
39	35 anos	cachaça/cerveja	133,25	4 doses / 1 cerveja	5 anos
40	60anos	cerveja	2,14	1/3 garrafa/dia	eventual
41	45 anos	cerveja/cachaça	291,69	5 cervejas / 2 doses	ainda bebendo
42	32 anos	cerveja/cachaça	400,57	1/2 litro/dia + 6 cervejas	8 anos
43	25 anos	destilados	52,23	3 doses	6 meses
44	30 anos	cerveja/pinga	72,32	1 garrafa/2 doses	ainda bebendo
45	41 anos	cachaça	28,55	1 dose	3 meses
46	30 anos	cachaça	192,32	1/2 garrafa	6 meses
47	30 anos	cachaça	192,32	1,5 garrafa	2 anos
48	44 anos	Conhaque	298,57	1/2 garrafa	2 anos 1 mês
49	34 anos	cerveja	103,82	3 garrafas	3 anos
50	45 anos	cachaça	125,35	4 doses	3 anos 1 mês

Paciente	TE	Tipo de Bebida	Índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TSBE
51	nega	nega	nega	nega	nega
52	46 anos	cerveja	13,37	1 garrafa/dia(fim de semana)	ainda bebendo
53	50 anos	Cerveja/Cachaça/Conhaque	171,42	2 doses	ainda bebendo
54	36 anos	cachaça	150,42	6 doses	1 ano
55	25 anos	cachaça	320,53	1 garrafa/	15 anos
56	35 anos	cachaça	224,37	1/2 garrafa	1 ano
57	15 anos	cachaça	288,48	1 1/2 garrafa	15 anos
58	30 anos	cachaça	192,32	1/2 garrafa	1 ano
59	30 anos	cachaça e cerveja	224,03	10 doses1 cerveja	10 dias
60	40 anos	cerveja	6,77	1 lata/dia fim semana	4 anos
61	20 anos	cachaça	128,21	1/2 garrafa	03 anos
62	30 anos	cachaça	288,48	1 á 1/2 garrafa	10 anos
63	30 anos	cachaça	192,32	1/2 garrafa	2 anos
64	40 anos	destilados	571,42	mais de 1 litro	10 anos
65	30 anos	cachaça	52,23	2 a 3 doses	02 anos
66	12 anos	cachaça	307,71	2 garrafas	12 anos
67	17 anos	cachaça	217,96	1 litro	15 anos
68	20 anos	cerveja	71,14	6 latas	5 meses
69	20 anos	cerveja e caipirinha	64,46	1 a 4 doses	1 ano
70	30 anos	cerveja e cachaça	415,21	1 garrafa/	3 anos
71	20 anos	cerveja	11,85	1 lata	5 meses
72	10 anos	cachaça e cerveja	33,42	4 doses/1 lata	15 anos
73	40 anos	cerveja	23,71	1 lata	ainda bebendo
74	30 anos	cachaça	384,64	1 garrafa	3 anos
75	40 anos	cerveja	40,71	1 garrafa/	6 anos
76	30 anos	cerveja	17,78	1 lata	3 anos
77	34 anos	cachaça	435,92	1 garrafa	13 anos
78	18 anos	cachaça	115,39	1/2 garrafa	6 meses
79	30 anos	cerveja	213,42	12 latas	ainda bebendo
80	35 anos	cachaça	240,62	10 doses	2 anos
81	20 anos	cachaça cerveja	256,42	1 litro	4 meses
82	50 anos	cachaça cerveja	641,07	1l cachaça e 1 cerveja	4 anos
83	30 anos	cachaça	192,32	1/2 litro	3 meses
84	40 anos	cachaça	1025,71	2 garrafas	4 anos
85	30 anos	cerveja/pinga/conhaque	432,21	1 garrafa	1 ano
86	30 anos	cachaça	1923,21	5 litros	20 anos
87	25 anos	cachaça cerveja	136,83	5 doses/dia 2 cervejas	1 ano
88	20 anos	wisky,cachaça e cerveja	250,35	1/2litro, 6 garrafas	1 ano
89	20 anos	destilados	282,14	1 garrafa	18 anos
90	30 anos	cachaça e cerveja	329,73	1/2 garrafa de cachaça e 5 garrafas de cervejas	4 anos
91	40 anos	cerveja/cachaça	43,89	3 doses, 3 latas cerveja no fim semana	13 anos

Paciente	TE	Tipo de Bebida	Índice de álcool	Q M/dia 1 ano antes	TSBE
92	20 anos	cerveja	23,26	4 cervejas/dia(fim de semana)	8 meses
93	nega	nega	nega	nega	nega
94	49 anos	cachaça e cerveja	942,37	1 a 2 litros de cachaça	5 anos
95	38 anos	cachaça	243,6	1/2 garrafa	ainda bebendo
96	20 anos	cachaça	256,42	1 garrafa	3 anos
97	15 anos	cachaça	384,64	2 litros	5 anos
98	nega	nega	nega	nega	nega
99	50 anos	vinho	168,75	1 litro	4 anos
100	45 anos	cachaça	30,93	1 dose	17 anos
101	20 anos	cerveja	23,71	2 latas/dia no fim semana	4 anos
102	15 anos	destilados+cerveja	51,39	5 doses	2 anos
103	30 anos	cachaça	384,64	1 litro	2 meses
104	30 anos	cachaça	61,87	3 doses	4 anos
105	25 anos	cachaça	320,53	1 garrafa	2 anos

TE Tempo de etilismo total até o exame

Q M/dia 1 ano antes Quantidade Media de bebida por dia 1 ano antes do tumor

TSBE Tempo sem beber ate a data do exame

8.4 Quanto ao consumo de consumo de tabaco

Grupo A

Paciente	Tempo de Tabagismo (total ate o exame)	Índice de Brinkman	Cigarros/dia 1 ano antes do tu	Tempo sem fumar até data 1o exame
1	30 anos	240	8	120 meses
2	28 anos	560	20	ainda fumando
3	41 anos	410	10	18 meses
4	35 anos	525	15	ainda fumando
5	28 anos	560	20	84 meses
6	28 anos	560	20	24 meses
7	51 anos	1020	20	42 meses
8	50 anos	1000	20	18 meses
9	40 anos	400	10	2 anos
10	25 anos	500	20	4 anos
11	30anos	300	10	17 anos
12	30 anos	600	20	10 anos
13	50 anos	3000	60	4 anos
14	30 anos	1200	40	5 anos
15	40 anos	800	20	ainda fumando
16	32 anos	1920	60	2 anos
17	20 anos	600	30	ainda fuma 1 maço/dia
18	30 anos	600	20	2 meses
19	27 anos	270	10	24 anos

Paciente	Tempo de Tabagismo (total ate o exame)	Índice de Brinkman	Cigarros/dia 1 ano antes do tu	Tempo sem fumar até data 1o exame
20	15 anos	600	40	3 meses
21	30 anos	300	10	ainda fumando
22	22 anos	220	10	10 anos
23	47 anos	1880	40	1 ano
24	35 anos	1400	40	5 meses
25	30 anos	600	20	7 meses
26	23 anos	920	40	2 anos
27	30 anos	240	8	2 anos
28	28 anos	560	20	ainda fumando
29	41 anos	410	10	ainda fumando
30	35 anos	525	15	ainda fumando
31	20 anos	400	20	5 anos
32	41 anos	1640	40	1 a 6m
33	40 anos	800	20	ainda fumando
34	30 anos	3000	100	3 anos
35	42 anos	1260	30	2 anos
36	nega	nega	nega	nega
37	20 anos	200	10	10 meses
38	20 anos	200	10	40 meses
39	40 anos	800	20	80 meses
40	40 anos	1600	40	10 meses
41	40 anos	1600	40	40 meses
42	30 anos	300	10	20 meses
43	30 anos	150	5	4 anos
44	30 anos	600	20	2 anos
45	45 anos	900	20	14 anos
46	30 anos	1200	40	3 a 6 meses
47	20 anos	200	10	126 meses
48	35 anos	1050	30	4 anos
49	20 anos	600	30	60 meses
50	30 anos	300	10	52 meses
51	40 anos	1600	40	ainda fumando
52	42 anos	840	20	5 anos
53	31 anos	1240	40	2a 6 meses
54	54 anos	1080	20	ainda fumando
55	30 anos	1800	60	8 anos
56	43 anos	860	20	ainda fumando
57	30 anos	600	20	ainda fumando
58	30 anos	2400	80	90 meses
59	39 anos	1170	30	2 anos
60	30 anos	600	20	94 meses
61	25 anos	500	20	14 anos
62	30 anos	1200	40	102 meses
63	20 anos	200	1 palha (10)	10meses
64	25 anos	750	30	2 anos
65	40 anos	800	20	2 anos
66	20 anos	200	10	4 anos
67	35 anos	2800	80	90 meses

Paciente	Tempo de Tabagismo (total ate o exame)	Índice de Brinkman	Cigarros/dia 1 ano antes do tu	Tempo sem fumar até data 1o exame
68	20 anos	400	20	3 anos
69	42 anos	840	20	6 anos
70	51 anos	2040	40	70meses
71	54 anos	1080	20	ainda fumando
72	30 anos	1800	60	8 anos
73	43 anos	860	20	90 meses
74	30 anos	600	20	ainda fumando
75	42 anos	1260	30	88 meses
76	35 anos	700	20	ainda fumando
77	30 anos	600	20	1ano 6meses
78	42 anos	840	20	ainda fumando
79	31 anos	1240	40	2a 6 meses
80	34 anos	680	20	ainda fumando
81	15 anos	600	40	10 meses
82	30 anos	1200	40	6meses
83	20 anos	200	10	10meses
84	40 anos	800	20	15 anos
85	30 anos	1200	40	17 meses
86	20 anos	200	10	10meses
87	40 anos	1600	40	1 ano
88	40 anos	400	10	ainda fumando
89	15 anos	45	3	50 anos
90	40 anos	800	20	30 meses
91	4 anos	12	3	25 anos
92	30 anos	1800	60	7 meses
93	30 anos	1500	60	ainda fumando
94	44 anos	880	20	6 meses
95	40 anos	800	20	24 meses
96	12 anos	480	40	60 meses
97	15 anos	300	20	15 anos
98	40 anos	400	10	19 meses
99	20 anos	400	20	24 meses
100	30 anos	600	20	24 meses
101	20 anos	400	20	ainda fumando
102	30 anos	600	20	62 meses
103	30 anos	300	10	140 meses
104	42 anos	840	20	60 meses
105	31 anos	930	30	24 meses
106	34 anos	680	20	ainda fumando

Grupo B

Paciente	Tempo de Tabagismo (total ate o exame)	Índice de Brinkman	Cigarros/dia 1 ano antes do tumor	Tempo sem fumar até data 1o exame
1	15 anos	150	10	6 meses
2	25 anos	1000	40	4 anos
3	30 anos	1800	60	1 a 4 meses
4	16 anos	960	60	19 anos
5	40 anos	2000	50	3 anos
6	25 anos	750	30	4 anos
7	28 anos	1120	40	2 anos
8	37 anos	740	20	2 meses
9	20 anos	200	10	24 anos
10	15 anos	600	40	3 meses
11	60 anos	2400	Rolo 4/dia(40)	ainda fumando
12	22 anos	2200	100	10 anos
13	47 anos	1880	40	1 ano
14	35 anos	1400	40	5 meses
15	30 anos	600	20	7 meses
16	23 anos	920	40	2 anos
17	30 anos	240	8	2 anos
18	50 anos	3000	60	ainda fumando
19	41 anos	410	10	ainda fumando
20	35 anos	1050	30	ainda fumando
21	20 anos	400	20	5 anos
22	41 anos	1641	40	1 a 6m
23	40 anos	800	20	ainda fumando
24	30 anos	30000	100	3 anos
25	42 anos	1260	30	2 anos
26	40 anos	1600	40	ainda fumamando 12/dia
27	35 anos	1050	30	13 anos
28	50 anos	2000	40	ainda fumando
29	39 anos	2340	60	ainda fumando
30	30 anos	600	20	2 anos
31	25 anos	500	20	14 anos
32	40 anos	1600	40	3 a 6 meses
33	nega	nega	nega	nega
34	25 anos	750	30	2 anos
35	47 anos	940	20	2 anos
36	50 anos	500	10	4 anos
37	45 anos	3600	80	1 ano
38	20 anos	4000	20	3 anos
39	42 anos	840	20	5 anos
40	61 anos	1220	40	2a 6 meses
41	54 anos	1080	20	ainda fumando
42	30 anos	1800	60	8 anos
43	43 anos	860	20	ainda fumando
44	30 anos	600	20	ainda fumando
45	42 anos	1260	rolo 3x/dia(30)	ainda fumando
46	35 anos	700	20	ainda fumando

Paciente	Tempo de Tabagismo (total ate o exame)	Índice de Brinkman	Cigarros/dia 1 ano antes do tumor	Tempo sem fumar até data 1o exame
47	30 anos	600	20	1ano 6meses
48	29 anos	580	20	2 anos 1 mês
49	30 anos	600	20	3 anos
50	40 anos	800	20	3 anos 1 mês
51	35 anos	700	20	ainda fumando
52	20 anos	200	10	ainda fumando
53	50 anos	500	10	ainda fumando
54	35 anos	700	20	1 ano
55	20 anos	400	20	6 meses
56	35 anos	1400	40	4 anos
57	15 anos	150	10	15 anos
58	30 anos	210	7	3 anos
59	30 anos	300	10	11 anos
60	15 anos	300	20	4anos
61	50 anos	1000	20	03 anos
62	30 anos	1800	60	06 anos
63	30 anos	1500	60	3 anos
64	44 anos	880	20	02 anos
65	40 anos	800	20	02 anos
66	12 anos	480	40	18 anos
67	15 anos	300	20	15 anos
68	nega	nega	nega	nunca fumou
69	20 anos	400	20	1 ano
70	30 anos	600	20	2 anos
71	20 anos	400	20	ainda fumando
72	30 anos	600	20	15 anos
73	40 anos	800	20	ainda fumando
74	30 anos	600	20	3 anos
75	40 anos	800	20	6 anos
76	50 anos	1500	40	3 anos
77	34 anos	680	20	ainda fumando
78	18 anos	360	20	6 meses
79	50 anos	1000	20	7 meses
80	40 anos	400	1 de corda(10)	2 anos
81	25 anos	500	20	4 anos
82	50 anos	500	10	17 anos
83	30 anos	600	20	10 anos
84	50 anos	3000	60	4 anos
85	30 anos	1200	40	5 anos
86	40 anos	800	20	ainda fumando
87	32 anos	1920	60	2 anos
88	20 anos	600	30	ainda fuma 1 maço/dia
89	30 anos	1200	40	ainda fuma 1 maço/dia
90	30 anos	900	30	4 anos
91	50 anos	3000	60	13 anos
92	36 anos	720	20	ainda fumando 3 cigarros/dia
93	36 anos	1440	40	2 anos
94	40 anos	1600	40	

Paciente	Tempo de Tabagismo (total ate o exame)	Índice de Brinkman	Cigarros/dia 1 ano antes do tumor	Tempo sem fumar até data 1o exame
95	30 anos	1800	60	5 anos
96	40 anos	800	20	3 anos
97	30 anos	1200	40	5 anos
98	nega	nega	nega	nega
99	50 anos	1500	40	4 anos
100	60 anos	1200	20	7 anos
101	40 anos	800	20	9 anos
102	15 anos	150	10	2 anos
103	30 anos	1200	40	3 meses
104	28 anos	840	30	4 anos
105	30 anos	300	10	2 anos

8.5 Quanto ao tumor índice e tratamento

Grupo A.

Paciente	Tempo História- Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
1	3 meses	1	T1N0M0 língua	CIR	108 meses
2	4 meses	4a	T2N2M0 hipofaringe	Não houve	0
3	4 meses	4b	T4N3M0 língua	CIR+RDT+QT	aguarda SO
4	9 meses	4a	T3N2M0 boca	QT	aguarda qt
5	6 meses	4a	T3N2cM0 laringe	CIR+RDT+QT	72 meses
6	6 meses	4a	T4N1M0 língua	CIR RDT E QT	12 meses
7	6 meses	4a	T4N2M0 hipofaringe	CIR+RDT	36 meses
8	3 meses	3	T3N0M0 glote	CIR+RDT+QT	12 meses
9	9 meses	4a	T4N2aM0 laringe	CIR+RDT+QT	aguarda SO
10	5 meses	3	T3N0M0 boca	CIR+RDT	aguarda SO
11	7 meses	4a	T4N2cM0 boca	CIR+RDT+QT	6 meses
12	6 meses	3	T3N0M0 laringe	RDT+QT	24 meses
13	8 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	4 meses
14	5 meses	2	T2N0M0 laringe	RDT	30 meses
15	8 meses	4a	T4N1M0 boca	Não houve	0
16	7 meses	4a	T2N2M0 orofaringe	CIR	19 meses
17	12 meses	3	T2N1M0 orofaringe	CIR+RDT	36 meses
18	2 meses	2	T2N0M0 língua	CIR	5 meses
19	1 mês	1	T1N0M0 laringe	CIR	17 meses
20	6 meses	3	T3N1M0 boca	RDT+QT	42 meses
21	4 meses	4a	TxN2M0	RDT+QT	5 meses

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
22	6 meses	4a	TxN3M0	CIR+RDT+QT	aguarda SO
23	4 meses	2	T2N0M0 laringe	Não houve	0
24	6 meses	4a	T4N1M0 orofaringe	CIR+RDT+QT	aguarda SO
25	4 meses	1	T1bN0M0 laringe	CIR	aguarda SO
26	3 meses	2	T2N0M0 orofaringe	CIR	36 meses
27	3 meses	4a	T4N2M0 hipofaringe	Não houve	0
28	4 meses	3	T1N1M0 língua	CIR	13 meses
29	3 meses	1	T1bN0M0 laringe	CIR	6 meses
30	9 meses	4a	T4N0M0 laringe	CIR+RDT	12 meses
31	3 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+RDT+QT	11 meses
32	13 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	49 meses
33	5 meses	4a	T4N0M0 boca/maxila	CIR+RDT	20 meses
34	5 meses	3	T3N0M0 boca	CIR	20 meses
35	11meses	1	T1bN0M0 laringe	CIR	16 meses
36	4 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+RDT+QT	6 meses
37	4 meses	4a	T3N2cM0 laringe	CIR+RDT+QT	5 meses
38	3 meses	4a	T4N2bM0 laringe	CIR+RDT+QT	27 meses
39	8 meses	3	T3N1M0 boca	CIR+RDT	72 meses
40	06 meses	3	T3N0M0 laringe	CIR	4 meses
41	08 meses	4a	T3N2M0 boca	CIR	32 meses
42	18 meses	4b	T2N3M0 orofaringe	RDT+QT	aguarda
43	3 meses	1	T1aN0M0 laringe	RDT	9 meses
44	12 meses	1	T1bN0M0 laringe	CIR	8 dias
45	2 meses	1	T1aN0M0 laringe	RDT	aguarda
46	6 meses	4a	T4N0M0 laringe	CIR+RDT+QT	aguarda SO
47	6 meses	4a	T4N1M0 laringe	CIR+RDT	120 meses
48	4 meses	4a	T4N0M0 laringe	CIR+RDT+QT	46 meses
49	5 meses	3	T3N1M0 laringe	CIR+RDT+QT	51 meses
50	2 meses	1	T1N0M0 boca	CIR	50 meses
51	12 meses	3	T3N0M0 laringe	CIR	aguarda SO
52	4 meses	4a	T4N2bM0 laringe	CIR+RDT+QT	13 meses
53	3 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	31 meses
54	9 meses	4a	TxN1M0	CIR+RDT+QT	aguarda SO
55	4 meses	3	T3N0M0 hipofaringe	CIR	72 meses
56	6 meses	3	T3N0M0 boca	CIR+RDT+QT	10 meses
57	4 meses	4a	TxN2M0	RDT+QT	30 meses
58	3 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	79 meses
59	3 meses	3	T3N0M0 laringe	CIR+RDT	16 meses
60	12 meses	3	T3N0M0 laringe	CIR+RDT	84 meses
61	5 meses	3	T2N1M0 boca	CIR+RDT	126 meses
62	6 meses	4a	T4N0M0 laringe	CIR+RDT+QT	96 meses
63	6 meses	2	T2N0M0 hipofaringe	RDT+QT	2 meses

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
64	4 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+RDT+QT	22 meses
65	3 meses	3	T1N2bM0 orofaringe	RDT+QT	5 meses
66	8 meses	4a	T4N0M0 boca	RDT+QT	aguarda
67	5 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	82 meses
68	6 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	5 meses
69	4 meses	4a	T4N1M0 laringe	CIR+RDT+QT	67 meses
70	3 meses	2	T2N0M0 orofaringe	CIR	66 meses
71	9 meses	2	T2N0M0 orofaringe	RDT	9 meses
72	4 meses	3	T3N0M0 laringe	CIR+RDT	53 meses
73	6 meses	4b	T4N2M0 laringe	CIR+RDT+QT	89 meses
74	4 meses	1	T1N0M0 hipofaringe	RDT+QT	6 meses
75	3 meses	4a	T4N1M0 laringe	CIR+RDT	88 meses
76	8 meses	1	T1N0Mo boca	CIR	aguarda SO
77	4 meses	2	T2N0M0 orofaringe	RDT+QT	8 meses
78	4 meses	3	T1N1M0 língua	CIR+RDT+QT	aguarda SO
79	3 meses	4b	T4N3M0 boca	RDT+QT	aguarda
80	9 meses	2	T2N0M0 orofaringe	RDT+QT	aguarda
81	6 meses	4a	T2N2M0 orofaringe	RDT +QT 2006, CIR 2008	3 meses
82	6 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	5 meses
83	6 meses	4a	T4N1M0 orofaringe	RDT+QT	10 meses
84	2 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	42 meses
85	6 meses	4a	T4N2M0 hipofaringe	RDT+QT	17 meses
86	6 meses	3	T3N1M0 orofaringe	CIR+RDT	114 meses
87	3 meses	3	T3N0M0 hipofaringe	CIR+RDT	6 meses
88	4 meses	1	T1N0M0 orofaringe	RDT	aguarda
89	1 mês	1	T1bN0M0 laringe	CIR	63 meses
90	6 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	21 meses
91	4 meses	2	T2N0M0 boca	RDT+QT	33 meses
92	5 meses	3	T2N1M0 língua	CIR+RDT+QT	2 meses
93	2 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	aguarda SO
94	1 mês	3	T3N1M0 orofaringe	RDT+QT	4 meses
95	6 meses	0	in situ 2005 (soalho)	CIR	13 meses
96	3 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	59 meses
97	6 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	aguarda SO
98	8 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+RDT+QT	11 meses

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
99	4 meses	3	T3N0M0 orofaringe	RDT+QT	16 meses
100	3 meses	4a	T4N0M0 orofaringe	RDT+QT	22 meses
101	12 meses	1	T1N0M0 orofaringe	CIR	54 meses
102	5 meses	4a	T4N2bM0 laringe	CIR+RDT+QT	57 meses
103	2meses	1	T1N0M0 laringe	RDT+ QT	132 meses
104	4 meses	4a	T4N2cM0 hipofaringe	CIR+RDT+QT	43 meses
105	3 meses	1	T1N0M0 laringe	RDT	18 meses
106	1 mês	0	in situ 2006 (orofaringe)	CIR	13 meses

CIR cirurgia

RDT radioterapia

QT quimioterapia

SO procedimento cirúrgico

Grupo B

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
1	6 meses	4a	T3N2cM0-Boca	CIR + RDT + QT	1 ano
2	8 meses	4a	T4N2aM0-Boca	RDT + CIR-09/06(resg)	ainda não tratado exame
3	2 meses	4b	T2N3M0-Boca	RDT + QT	9 meses
4	2 meses	1	T1N0M0-Laringe	RDT	20 anos
5	3 meses	2	T2N0M0 BOCA	CIR	3 anos
6	A-1 ano /B- 3m	A=3 B=1	A-T2N1M0 boca/B- T1N0M0 pilar ant E	A-Cir + RDT, B- Cir	A-12 anos/B- 1a 6m
7	5 meses	4a	T4N2bM0 boca	CIR + RDT	1a 10m
8	2 meses	4a	T4N2bM0 hipofaringe	CIR + RDT	ainda não tratado no exame
9	1 mês	4a	T4N0M0 orofaringe	RDT + CIR	24 anos
10	6 meses	4a	T4N2bM0 boca	RDT + QT	40 dias
11	4 meses	4a	T3N2cM0 Laringe	CIR + RDT	33 anos
12	6 meses	3	T3N0Mo Boca	CIR	10 anos
13	4 meses	2	T2N0M0 Boca	CIR	1 ano
14	6 meses	2	T2N0M0 Boca	CIR	4 meses
15	4 meses	4b	T3N3M0 hipofaringe	RDT + QT	6 meses
16	4 meses	3	T3N0M0 Boca	CIR	6 meses

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
17	3 meses	4a	T3N2aM0 Laringe	CIR+ RDT	2 anos e 2 meses
18	4 meses	4a	T4N0M0 hipofaringe	RDT	ainda não tratado no exame
19	3 meses	1	T1N0M0 Láblio	CIR	3 anos
20	9 meses	2	T2N0M0 Boca	CIR	8 meses
21	3 meses	2	T2N0M0 Glote	Cir (CHEP)	5 anos
22	6 meses	4a	T4N0M0 laringe	RDT + QT	1 a 3 m
23	5 meses	3	T3N0M0 Hipofaringe	aguarda	aguarda SO
24	5 meses	4a	TxN3M0	Aguarda	aguarda SO
25	1 ano	2	T2N0M0 orofaringe	RDT	2 anos e 2 meses
26	4 meses	4a	TXN2M0	RDT + CIR	1 ano RDT e 10 m Cir
27	2 meses	4a	T4N2M0 laringe	CIR	13 anos
28	4 meses	2	T2N0M0 Boca	CIR	1 a 10meses
29	3 meses	4a	TxN3M0	Aguarda SO ou RDT	aguarda
30	1 ano	4a	T4N2cM0 laringe	CIR	1a 8meses
31	5 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+ RDT	5 anos
32	6 meses	3	T2N1M0 boca	CIR + RDT	3 anos
33	2 meses	4a	T1N2aM0 orofaringe	CIR + RDT	1 a 6 meses
34	4 meses	4a	TXN2aM0	CIR + RDT	1 ano
35	3 meses	4a	T4N2cM0 laringe	CIR + RDT + QT	2 a 2 meses
36	8 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	4 anos
37	5 meses	4a	T4N2cM0 boca	RDT	10 meses
38	6 meses	4a	T3N2M0 boca	CIR/RDT/QT	2 anos 3 meses
39	4 meses	2	T2N0M0 orofaringe	RDT	5 anos
40	3 meses	3	T3N0M0 laringe	CIR	2 anos 6 meses
41	9 meses	2	T2N0M0 boca	CIR	3 anos
42	4 meses	4a	T4N2bM0 laringe	CIR	8 anos
43	6 meses	2	T2N0M0 Boca	CIR	3 anos
44	4 meses	4a	T4N2bM0 Hipofaringe	CIR+ RDT+QT	4 anos
45	3 meses	3	T3N1M0 laringe	CIR + RDT	22 anos
46	2 meses	2	T2NOMO laringe	CIR+RDT	2 anos
47	3a 4m	4b	T4N3M0 laringe	RDT + QT	3meses
48	3 meses	3	T3N0M0 orofaringe	CIR + RDT	2 anos 1 mês
49	4 meses	2	T2N0M0 orofaringe	CIR + RDT	3 anos
50	8 meses	lar=2 boca=1	T2N0M0 Laringe e T1N0M0 boca	CIR + RDT	2 anos (TU BOCA)
51	7 meses	3	T2N1M0 boca	CIR + RDT	4 anos

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
52	6 meses	2	T2N0M0 boca	CIR	1 ano
53	2 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR	3 anos 2 meses
54	6 meses	4a	T4N0Mo Boca	CIR + RDT	1 ano
55	6 meses	1	T1N0Mo laringe	RDT	?
56	4 meses	3	T3N1M0 laringe	CIR+RDT	26 meses
57	4 meses	2	T2N0M0 língua	CIR+RDT	37 meses
58	8 meses	4a	T4N2AM0 hipofaringe	RDT+QT	1 ano
59	36 meses	2	T2N0M0 orofaringe	RDT+QT	aguarda
60	2 meses	3	T1bN1M0 laringe	CIR+RDT	4 anos
61	8 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+RDT+QT	3 anos
62	5 meses	3	T3N0M0 orofaringe	CIR+RDT+QT 2 sessões	04 anos
63	2 meses	4a	T4N2AM0 língua	CIR+RDT+QT	2 anos 6 meses
64	1 mês	1	T1BN0M0 laringe	CIR	1 ano 4 meses
65	6 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	2 anos
66	3 meses	4a	T3N1M0 Língua	CIR+RDT	1 ano 4meses
67	2 anos	4b	T4N3M0 laringe	RDT+QT	3 meses
68	8 meses	4a	TXN2aM0	RDT+QT	5 anos
69	4 meses	4a	TxN3M0	RDT+QT	9 meses
70	3 meses	2	T2N0M0 boca	CIR	25 meses
71	1 ano	3	T2N1M0 orofaringe	CIR+RDT+QT	2 anos
72	5 meses	3	T2N1M0 língua	CIR+RDT	118 meses
73	6 meses	2	T2N0M0 Boca	RDT+QT	1 ano 2 meses
74	6 meses	4a	T4N0M0 língua oral	CIR+RDT+QT	4 anos
75	5 meses	hip=4a soalho=1	T4N1M0 hipofaringe 2000 - T1N0M0 soalho 2002	RDT+QT	4 anos
76	3 meses	4a	T4N2BM0 boca	CIR (comando) + RDT	3 anos
77	9 meses	4a	T4 N2AM0 boca	RDT+QT	3 meses
78	5 meses	4a	T4N0M0 língua	RDT+QT	4 meses
79	3 meses	4a	T4N0M0 laringe	CIR	4 meses
80	9 meses	3	T2N1M0 língua	CIR + RDT	1 mês
81	5 meses	4a	T4N0M0 boca	CIR+RDT	4 anos
82	7 meses	2	T2N0M0 laringe	CIR	1 mês
83	6 meses	3	T3N0M0 orofaringe	CIR+RDT	10 anos
84	8 meses	4a	T4N0M0 laringe	RDT+QT	4 anos
85	5 meses	3	T2N1M0 língua	CIR+RDT	5 anos
86	8 meses	4a	T3N2aM0 orofaringe	RDT+QT	6 meses

Paciente	Tempo História-Tumor-Índice até tratamento	Estadio da doença	TNM-Tumor Índice	Tratamento ate data 1 exame	Tempo de Tratamento
87	7 meses	4a	T4N1M0 orofaringe	CIR+RDT+QT	2 anos
88	1 ano	2	T2N0M0 orofaringe	CIR	1 ano 3 meses
89	6-7 meses	4a	T4N0M0 orofaringe	RDT+QT	3 meses
90	5 meses	4a	T4N1M0 orofaringe	RDT+QT	3-4 anos
91	8 meses	4a	T4N0M0 laringe	CIR+RDT	4 anos
92	4 meses	1	T1N0M0 orofaringe	CIR	2 anos
93	6 meses	3	T2N1M0 orofaringe	CIR+RDT	2 anos
94	2 anos	4a	T3N2bM0 orofaringe	CIR+RDT+QT	7 meses após a CIR
95	1 ano	4a	T4N2bM0 laringe	CIR+RDT+QT	5 anos
96	5 meses	2/ambos	T2N0M0 2004-2005 tonsila e orofaringe	CIR+RDT+QT	2 anos
97	3 meses	4a	T2N2aM0 base da língua	CIR+RDT+QT	5 anos
98	7 meses	2	T2N0M0 base de língua D	CIR+RDT	3 anos
99	4 meses	4a	T2N2M0 laringe	CIR+RDT	3 anos 3 meses
100	4 meses	4a	T4N0M0 soalho de boca	CIR+RDT	3 meses
101	4 meses	3	T2N1M0 boca	CIR+RDT	1 mês
102	3 anos	4a	T4N1M0 boca	CIR+RDT	2 anos
103	8 meses	3	T3N0M0 orofaringe	CIR+RDT+QT	5 anos
104	5 meses	1	T1N0M0 orofaringe	RDT+QT	1 ano e 9 meses
105	8 meses	4b	T3N3M0 orofaringe	RDT+QT	2 anos

8.6 Quanto à evolução

Grupo A

Paciente	Recidiva	PLT	Quant Lesões E	APB	1o exame	meses seguiment o	morte na evolução
1	não	não	0		28/10/2004		sim 9/6/2005
2	não	não			28/10/2004		sim 4/5/2005
3	não	não	0		11/11/2004	42	não
4	não	não	0		11/11/2004	42	não
5	não	não	0		18/11/2004	42	não

Paciente	Recidiva	PLT	Quant Lesões E	APB	1o exame	meses seguiment o	morte na evolução
6	não	não	0		18/11/2004		?
7	não	não	0		18/11/2004	43	não
8	não	não	0		18/11/2004	42	não
9	não	não	eritroplasia rebordo anterior inferior	não biopsiado	18/11/2004	42	não
10	sim (mento)	sim	0		22/11/2004		sim 23/10/2005
11	não	não	0		29/11/2004	43	não
12	não	não	0		2/12/2004	41	não
13	não	não	0		9/12/2004	42	não
14	sim (laringe)	não	0		16/12/2004	41	não
15	não	não	0		16/12/2004		sim, 28/02/2005
16	sim (pescoço)	não	0		23/12/2004		sim 28/7/2005
17	não	não	0		23/12/2004	41	não
18	não	não	0		6/1/2005	41	não
19	não	não	0		13/1/2005	40	não
20	não	não	0		13/1/2005		?
21	não	não	0		20/1/2005		sim 11/3/2005
22	não	não	0		27/1/2005	39	não
23	não	não	0		4/1/2005		sim 30/02/2005
24	não	não	0		17/2/2005		sim 3/4/2006
25	não	não	0		17/2/2005	36	não
26	sim (pescoço e trigono)	não	0		4/3/2005	36	não
27	não	não	lesão leucoplásica orofaringe E	não biopsiado	11/3/2005		sim 3/2005
28	sim (boca)	não	0		24/6/2005	36	não
29	não	não	pólipo orofaringe D	não biopsiado	1/7/2005		?
30	sim (pescoço)	não	0		8/7/2005		não
31	não	não	2 eritrop elevadas (jugal D 2 cm e rebordo alveolar anterior 1 cm)	processo inflamatório crônico em ambas	18/7/2005	34	não
32	não	não	0		15/7/2005	35	não
33	não	não	0		22/7/2005	34	não
34	não	não	0		8/7/2005	34	não
35	não	não	0		2/8/2005	33	não
36	não	não	0		9/8/2005	33	não

Paciente	Recidiva	PLT	Quant Lesões E	APB	1o exame	meses seguimento	morte na evolução
37	não	não	0		19/8/2005	33	não
38	não	não	0		9/8/2005		?
39	não	não	0		16/8/2005	33	não
40	não	não	0		16/8/2005	33	não
41	não	não	eritroplasia soalho (prótese)	não biopsiado	30/8/2005	33	não
42	sim (cervical)	sim	0		31/1/2006	28	não
43	não	não	0		14/2/2006	27	não
44	não	não	0		7/3/2006		não
45	não	não	0		15/3/2006	27	não
46	não	não	0		20/3/2006	27	não
47	não	não	0		4/4/2006		sim (30/3/2007)
48	não	não	0		4/4/2006	26	não
49	não	não	0		11/4/2006	26	não
50	não	não	0		12/4/2006		?
51	não	não	0		12/4/2006	26	não
52	não	não	0		25/4/2006	26	não
53	não	não	hipertrofia gengival	não biopsiado	15/6/2006	24	não
54	não	não	0		15/6/2006	23	não
55	não	não	0		15/6/2006	24	não
56	sim (cervical)	não	0		4/7/2006		sim 10/11/2006
57	não	não	0		4/6/2006	24	não
58	não	não	eritroplasia palato (prótese)	não biopsiado	11/7/2006	23	não
59	sim (cervical)	não	0		11/7/2006		não
60	não	não	0		11/7/2006	22	não
61	não	não	0		18/7/2006	22	não
62	não	não	0		18/7/2006	22	não
63	não	não	0		25/7/2006	22	não
64	não	não	0		25/7/2006	22	não
65	não	não	0		25/7/2006	22	não
66	não	sim	0		25/7/2006		sim 28/6/2007
67	não	não	0		8/8/2006		?
68	não	não	0		15/8/2006	22	não
69	não	não	0		15/8/2006	22	não
70	sim (boca)	sim	pólipo rebordo gengival E	não biopsiado	5/9/2006	18	não
71	não	não	1 lesão leucoplásica de soalho	não biopsiado	5/9/2006	19	não
72	não	não	0		19/9/2006	20	não
73	não	não	0		2/10/2006	19	não

Paciente	Recidiva	PLT	Quant Lesões E	APB	1o exame	meses seguimento	morte na evolução
74	não	não	0		2/10/2006	19	não
75	não	não	0		18/10/2006	17	não
76	não	não	0		26/12/2006	18	não
77	não	não	0		23/1/2007	17	não
78	não	não	0		23/1/2007	13	não
79	não	sim	0		13/2/2007		sim (29/5/2007)
80	não	não	0		27/3/2007	13	não
81	não	não	0		27/3/2007	15	não
82	não	não	0		10/4/2007	14	não
83	não	sim	0		15/5/2007		?
84	não	não	hipertrofia amigdal D	não biopsiado	15/5/2007	13	não
85	não	?	0		15/5/2007		?
86	não	não	0		15/5/2007	11	não
87	sim-lt	não	0		15/12/2006	18	não
88	não	não	0		28/5/2007		não
89	não	não	0		5/6/2007	12	não
90	não	não	0		5/6/2007	12	não
91	não	não	0		12/6/2007	12	não
92	sim (cervical)	sim	0		12/6/2007	12	não
93	não	não	0		19/6/2007		?
94	não	não	eritroplasia palato(prótese)	não biopsiado	26/6/2007	12	não
95	não	não	0		26/6/2007	12	não
96	sim (cervical)	não	0		26/6/2007	11	não
97	não	não	0		28/6/2007		?
98	não	não	0		21/8/2007	10	não
99	não	não	0		23/10/2007	8	não
100	não	não	0		23/10/2007	7	não
101	não	não	0		4/12/2007	6	não
102	não	não	0		4/12/2007		?
103	não	não	0		4/12/2007	5	não
104	não	não	0		11/12/2007		?
105	não	não	0		11/12/2007		?
106	não	não	0		18/12/2007		sim,8/5/2008

PLT persistência da lesão tratada

Quant de lesões 1º E Quantidades de lesões incluindo o 1º exame

APB AnatomoP atológico lesão se biopsia no 1 exame

Grupo B

Paciente	Recidiva	PLT	LVSL	BXLSL	Data 1o exame	morte na evolução?
1	não	não			14/10/2004	não
2	sim(cervical) pós rdt	não			14/10/2004	não
3	não	sim(Linf Cerv E)	hiperemia pálate duro(prótese)	não	14/10/2004	sim jun./06
4	não	não			18/10/2004	não
5	não	não			18/10/2004	sim jan./05
6	não	não			21/10/2004	sim ago./07
7	não	não			21/10/2004	não
8	não	não			28/10/2004	sim set/06
9	não	não			28/10/2004	sim mãe/07
10	não	não			28/10/2004	sim abr./05
11	não	não			11/3/2005	sim jul./05
12	não	não			5/1/2005	não
13	não	não			6/1/2005	?
14	não	sim			4/10/2004	não
15	não	não			4/10/2004	?
16	sim, (cervical)	sim			22/10/2004	sim mar/05
17	não	não			22/11/2004	não
18	não	sim			22/11/2004	?
19	não	não			9/12/2004	?
20	não	sim,			2/12/2004	sim abril/2007
21	não	não			9/12/2004	não
22	não	não			9/12/2004	sim maio/2007
23	não	não			18/11/2004	sim março2006
24	não	sim(pescoço)			1/4/2005	sim março2006
25	não	não			21/3/2005	não
26	não	não			1/4/2005	sim
27	não	não			1/4/2005	?
28	não	sim(bx feita 1,5 cm área operada)	lesão eritematosa elevada língua E 1cm	1- Carcinoma espinocelular bem diferenciado invasivo (persistência língua por estar próximo a área operada)	15/4/2005	não
29	sim(cervical)	não			15/4/2005	sim jul./2005
30	não	não			29/4/2005	não
31	sim, já tratada há 4 anos	não			11/3/2005	não
32	não	não			20/5/2005	não
33	não	não			20/5/2005	sim

Paciente	Recidiva	PLT	LVSL	BXLSSL	Data 1o exame	morte na evolução?
34	não	não			6/6/2005	não
35	não	não			16/5/2005	não
36	não	não			17/5/2005	não
37	não	não			13/5/2005	?
38	não	não			20/5/2005	não
39	não	não			24/5/2005	não
40	não	não			24/5/2005	?
41	não	não	eritroplasia pálate mole(prótese)	não	5/4/2005	não
42	não	não			15/7/2005	não
43	não	não	lesão vegetante 0,5cm rebordo inf direito, c/ aspecto benigno(hiperplasia gengival)	não	22/7/2005	não
44	não	não			13/6/2005	?
45	não	não			29/7/2005	não
46	não	não			22/11/2005	?
47	não	não			12/2/2008	não
48	não	não			26/7/2005	não
49	não	não			16/8/2005	não
50	não	não			13/10/2005	não
51	não	não			24/8/2005	não
52	não	não			2/9/2005	sim
53	não	não			13/10/2005	não
54	não	não	osteo-radio necrose mand E	não	15/8/2005	não
55	não	não			22/11/2005	?
56	não	não			29/11/2005	?
57	não	não			29/11/2005	não
58	não	não			29/11/2005	?
59	não	não			6/12/2005	não
60	não	não			11/12/2007	não
61	não	não			13/12/2005	não
62	não	não			13/12/2005	não
63	não	não			20/12/2005	sim
64	não	não			3/1/2006	não
65	não	não			3/1/2006	não
66	não	não			24/1/2006	não
67	não	não			31/1/2006	não
68	não	não			7/2/2006	não
69	não	não			7/3/2006	não
70	não	não			7/1/2006	não
71	não	não			14/3/2006	não
72	não	não	lesão vegetante pálate	não	21/3/2006	não
73	não	não			4/4/2006	?
74	não	não			11/4/2006	não
75	não	não			18/4/2006	?
76	não	não			18/4/2006	não

Paciente	Recidiva	PLT	LVSL	BXLSSL	Data 1o exame	morte na evolução?
77	não	não			25/4/2006	não
78	não	não	úlceras ventre lingual 0,5cm	proc inflamatório crônico	25/4/2006	não
79	não	não			1/4/2008	não
80	não	não			15/4/2008	não
81	não	não			12/9/2006	não
82	não	não			12/9/2006	não
83	não	não			10/10/2006	não
84	não	não			7/11/2006	não
85	não	não			5/12/2006	?
86	não	sim (orofaringe)	candidíase língua		5/12/2006	não
87	não	não			30/1/2007	não
88	não	não			13/2/2007	não
89	não	não			13/3/2007	não
90	não	não			13/3/2007	não
91	não	não			4/12/2007	não
92	não	não			10/4/2007	não
93	não	não			24/4/2007	não
94	não	não	exposição mandíbula D	não	29/5/2007	não
95	não	não			5/6/2007	não
96	não	não			19/6/2007	não
97	não	não			12/6/2007	não
98	não	não			14/8/2007	não
99	não	não			10/7/2007	não
100	não	não			21/8/2007	não
101	não	não			28/9/2007	não
102	não	não			4/12/2007	não
103	não	não			25/9/2007	não
104	não	não	candidíase língua	não	25/9/2007	não
105	não	não	leucoplasia rebordo inf D 1 cm (não bx)	não	2/10/2007	não

PLT persistência da lesão tratada

LVSL lesões visualizadas sem lugol

BXLSSL Bx lesões visíveis s/lugol

8.7 Quanto ao exame com Lugol grupo B

Paciente	local	AP HC lesão(hipocorada)	AP HC controle(normocorado)
1			
2			
3			
4	palato mole D 3cm	Lesão ulcerada com paraqueratose	Mucosa Malpighiana c/ acantose
5	malar E 0,5cm; malar D 1 cm	1- acantose e paraqueratose/ 2- displasia epitelial leve	Mucosa Malpighiana normal
6	base língua D 1cm; orofaringe D 4cm, parede post	1- Displasia moderada/ 2- Carcinoma epidermóide in situ/ 3- Carcinoma epidermóide mod diferenciado	Processo inflamatório inespecífico
7	rebordo inf ant D 2cm	Proc inflam crônico inespecífico	Proc inflam crônico inespecífico
8			
9			
10			
11	palato mole D 0,5cm; palato mole E 1 cm	1- Displasia Leve + acantose e paraqueratose/ 2-Displasia Leve + acantose e hiperqueratose	Mucosa Malpighiana normal
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18	trígono D 1cm; rebordo sup D 1cm	1- Epitélio escamoso reacional, 2- Acantose, papilomatose e exocitose de linfócitos	Displasia de baixo grau do epitélio escamoso
19			
20	soalho 1cm	Epitélio escamoso com acantose + tecido necrótico	Epitélio escamoso sem atipias
21			
22			
23	rebordo anterior 3cm	Epitélio com coilocitose focal	Hiperplasia pseudoepteliomatosa
24	valécula D 1cm	Infiltrado inflamatório crônico + dilatação vascular em córion, glândula salivar normal	epitélio escamoso com acantose e papilomatose
25	palato mole 0,5cm	mucosa com processo inflamatório crônico inespecífico + acantose	mucosa malphigiana com acantose
26	pilar anterior E 1cm	displasia leve em mucosa malpighiana	displasia moderada em mucosa malpighiana
27	língua D 1,5cm	displasia leve + tampão fibrino leucocitário	displasia leve
28	soalho anterior 3cm	CEC moderadamente diferenciado invasivo	displasia leve + acantose, hiperqueratose e paraqueratose com infiltrado inflamatório crônico
29			

Paciente	local	AP HC lesão(hipocorada)	AP HC controle(normocorado)
30	soalho E 1cm	epitélio escamoso dentro dos limites da normalidade	epitélio normal
31	jugal D 4cm; palato mole E 2cm	1-Mucosa com atipia+área de acantose+ possibilidade de alterações citopáticas/2-mucosa com atipia leve do epitélio	mucosa com acantose e hiperqueratose
32			
33	língua d 3cm; língua E 2cm	1 e 2-Hiperplasia da camada basal + atipia leve	Acantose discreta
34			
35	palato mole D 2cm	mucosa malpighiana com processo inflamatório crônico leve inespecífico	mucosa Malpighiana com processo inflamatório crônico leve inespecífico
36	soalho anterior	mucosa malpighiana normal	mucosa malpighiana normal
37	jugal E 1cm; ventre lingual 4cm	todos: Mucosa com discreto processo inflamatório	todos: Mucosa com discreto processo inflamatório
38	soalho D 1cm	mucosa com acantose e papilomatose com processo crônico inespecífico	mucosa com acantose e hiperqueratose
39			
40			
41	base língua D	mucosa com discreta paraqueratose	acantose e papilomatose
42	pilar E 1cm; soalho ant 1cm	1- CEC superficialmente invasivo/2- Displasia Moderada do epitélio Malpighiano	displasia leve com processo inflamatório crônico discreto
43	jugal D 2cm; borda língua D 1cm	1- (BOM FILME) Displasia leve/2- Displasia moderada	displasia leve
44	rebordo ant inf 1cm	Processo inflamatório crônico inespecífico	Displasia Leve mucosa Malpighiana
45	úvula D 0,5cm; pilar ant E 1cm	todas: Processo inflamatório discreto	proc infamatório crônico discreto
46			
47			
48			
49		displasia moderada do epitélio	acantose + paraqueratose
50			
51			
52	jugal D 2cm;	displasia intensa do epitélio escamoso	Mucosa Malpighiana c/ discreta paraqueratose
53			
54			
55	labial E 0,5cm	processo inflamatório crônico	normal
56			
57			
58			
59			
60			
61	língua 1cm	discreto processo inflamatório crônico de mucosa malpigeana	normal
62			

Paciente	local	AP HC lesão(hipocorada)	AP HC controle(normocorado)
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73	soalho D 1,5cm	displasia leve do epitélio escamoso	mucosa normal
74			
75			
76			
77	soalho E 0,5cm	lesão hipocorada mucosa normal	mucosa normal
78	jugal D 1cm;	processo inflamatório crônico (aspecto compatível com RDT)	processo inflamatório crônico
79	língua D 0,5cm	CEC moderadamente diferenciado invasivo	epitélio sem atipias
80	língua 0,5cm; soalho 0,5cm E	(BOAS FOTOS)Língua: Imuno cm P63+(CEC invasivo); Soalho: Proc Inflam Leve	Epitélio normal
81			
82			
83	soalho ant D 1,5cm	mucosa malpighiana com acantose e paraqueratose com ausência de neoplasia	normal
84			
85			
86			
87	pilar ant E 0,5cm	Processo inflamatório crônico em mucosa com revestimento escamoso com intensa exocitose de células inflamatórias mononuclear e erosão focal, sem neoplasia	controle jugal normal
88	palato mole E 5cm	displasia grave em mucosa malpighiana	jugal dentro dos limites da normalidade
89	pilar ant e post E 1cm	CEC moderadamente diferenciado	normal
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			

Paciente	local	AP HC lesão(hipocorada)	AP HC controle(normocorado)
98	palato mole D 0,5cm	Carcinoma epidermóide moderadamente diferenciado, invasivo em córion superficial	Mucosa jugal D, processo inflamatório crônico inespecífico com acantose em mucosa malpighiana
99			
100			
101	trígono + pilar D 1cm	Epitélio escamoso sem atipias com papilomatose	Epitélio escamoso sem atipias com papilomatose
102			
103			
104	língua a D 0,5cm	Processo inflamatório crônico com papilomatose	epitélio malpighiano normal
105	rebordo antero inf E 1,5cm	Processo inflamatório crônico	mucosa com paraqueratose sem atipias

8.8 Quanto aos segundos tumores primários

Grupo A

Paciente	2º tu na evolução	conduta para o 2º tu	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1º ou 2º tumor
1	não	não	não houve		não
2	não	não	não houve		sim
3	não	não	6/5/2008	não	
4	não	não	6/5/2008	não	
5	sim(esôfago) 2005	sim - cir	6/5/2008	não	
6	?	?	não houve		?
7	sim (colon) 2001/soalho boca 2006	sim, cir	3/6/2008	não	
8	não	não	20/5/2008	não	
9	não	não	20/5/2008	não	
10	não	não	não houve		sim
11	não	não	3/6/2008	não	
12	não	não	6/5/2008	não	
13	não	não	3/6/2008	não	
14	sim (pulmão) 2007	sim, cir+qt	20/5/2008	não	
15	não	não	não houve		sim
16	não	não	não houve		não
17	sim (próstata)2003(pele - melanoma)2004	sim cir para ambos	6/5/2008	não	
18	não	não	3/6/2008	não	

Paciente	2º tu na evolução	conduta para o 2º tu	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1 ou 2º tumor
19	não	não	6/5/2008	não	
20	?	?	não houve		?
21	não	não	não houve		sim
22	sim (pulmão) 2006	sim,qt	6/5/2008	não	
23	não	não	não houve		não
24	não	não	não houve		sim
25	não	não	12/2/2008	não	
26	não	não	3/3/2008	não	
27	não	não	não houve		sim
28	não	não	3/6/2008	não	
29	?	?	não houve		?
30	não	não	não houve		#
31	sim (jugal) 2008	aguarda SO	8/5/2008	TU de 2 cm em jugal D(AP=CEC)	
32	não	não	3/6/2008	não	
33	não	não	13/5/2008	não	
34	sim (pele) 2004	sim, cir	6/5/2008	não	
35	não	não	6/5/2008	não	
36	não	não	6/5/2008	não	
37	não	não	13/5/2008	não	
38	?	?	não houve		?
39	não	não	6/5/2008	não	
40	não	não	13/5/2008	não	
41	não	não	27/5/2008	não	
42	não	não	13/mai	não	
43	não	não	13/5/2008	não	
44	não	não	não houve		#
45	não	não	3/6/2008	não	
46	não	não	3/6/2008	não	
47	não	não	não houve		sim
48	não	não	3/6/2008	não	
49	sim (pele) 2002	sim,cir	12/6/2008	não	
50	?	?	não houve		?
51	não	não	12/6/2008	não	
52	não	não	12/6/2008	não	
53	não	não	3/6/2008	não	
54	não	não	27/5/2008	não	
55	não	não	12/6/2008	não	
56	não	não	não houve		sim
57	não	não	12/6/2008	não	
58	não	não	12/6/2008	não	
59	não	não	não houve		#
60	não	não	6/5/2008	não	
61	não	não	6/5/2008	não	
62	não	não	13/5/2008	não	
63	sim (pulmão) 2007	sim,cir	13/5/2008	não	
64	não	não	13/5/2008	não	

Paciente	2º tu na evolução	conduta para o 2º tu	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1 ou 2º tumor
65	não	não	6/5/2008	não	
66	não	não	não houve		sim
67	?	?	não houve		?
68	sim (pulmão) 2007	sim,cir	3/6/2008	não	
69	não	não	3/6/2008	não	
70	não	não	3/3/2008	não	
71	sim (língua) 2007	aguarda SO	22/4/2008	lesão leucoplásica bochecha D 0,5cm	
72	não	não	13/5/2008	não	
73	não	não	13/5/2008	não	
74	não	não	13/5/2008	não	
75	não	não	3/3/2008	não	
76	não	não	3/6/2008	não	
77	sim (esôfago e estômago) 2006	sim,cir	12/6/2008	não	
78	não	não	29/4/2008	não	
79	não	não	não houve		sim
80	sim (esôfago) 2007	sim,cir	29/4/2008	não	
81	sim (boca) 2008	sim,cir	12/6/2008	não	
82	não	não	3/6/2008	não	
83	?	?	não houve		?
84	não	não	3/6/2008	não	
85	?	?	não houve		?
86	não	não	29/4/2008	não	
87	não	não	12/6/2008	não	
88	não	não	não houve		?
89	não	não	12/6/2008	não	
90	não	não	12/6/2008	não	
91	não	não	12/6/2008	não	
92	não	não	3/6/2008	não	
93	?	?	não houve		?
94	não	não	3/6/2008	não	
95	sim (orofaringe) 2006	sim, rdt+qt	3/6/2008	não	
96	não	não	8/5/2008	não	
97	?	?	não houve		?
98	não	não	3/6/2008	não	
99	não	não	3/6/2008	não	
100	não	não	8/5/2008	não	
101	não	não	3/6/2008	não	
102	?	?	não houve		?
103	sim (mama) 2006	sim,cir	12/5/2008	não	
104	?	?	não houve		?
105	?	?	não houve		?

Paciente	2º tu na evolução	conduta para o 2º tu	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1º ou 2º tumor
106	sim (boca) 2008	aguarda SO	não houve		não

Grupo B

Paciente	2º tu na evolução?	conduta para 2º tumor	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1º ou 2º tumor
1	não	não	3/6/2008	não	
2	não	não	3/6/2008	não	
3	não	qt			sim(1)
4	não	não	27/5/2008	não	
5	não	não			não
6	Sim (orofaringe lugol) orofaringe-lugol	cir			sim(2)
7	não	não	20/5/2008	não	
8	sim (pulmão)	qt			sim(2)
9	sim (língua)	qt			sim(2)
10	não	não			não
11	não	não			não
12	não	não	27/5/2008	não	
13	?	?	?	?	?
14	não	não	22/4/2008	não	
15	?	?	?	?	?
16	não	não			sim(1)
17	não	não	17/6/2008	não	
18	?	?	?	?	?
19	?	?	?	?	?
20	não	sim			não
21	não	não	5/6/2008	não	
22	sim (pulmão)	não			sim(2)
23	não	não			não
24	não	não			sim(1)
25	não	não	5/6/2008	não	
26	não	não			não
27	?	?	?	?	?
28	Sim dois boca-lugol e sem lugol	cir	5/6/2008	não	
29	não	não			sim(1)
30	não	não	5/6/2008	não	
31	não	não	5/6/2008	não	
32	não	não	5/6/2008	não	

Paciente	2º tu na evolução?	conduta para 2º tumor	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1º ou 2º tumor
33	Sim (palato duro diagnóstico lugol)	qt			sim(2)
34	não	não	8/5/2008	não	
35	não	não	9/6/2008	não	
36	não	não	29/4/2008	não	
37	?	?	?	?	?
38	não	não	7/5/2008	não	
39	não	não	3/3/2008	não	
40	?	?	?	?	?
41	não	não	10/3/2008	não	
42	sim (pele 2008), orofaringe-lugol	cir	22/4/2008	não	
43	não	não	3/6/2008	não	
44	?	?	?	?	?
45	não	não	29/5/2008	não	
46	?	?	?	?	?
47	não	não	3/6/2008	não	
48	não	não	6/5/2008	não	
49	não	não	7/4/2008	não	
50	não	não	3/6/2008	não	
51	não	não			#
52	sim (estômago 2007)	não			sim(2)
53	não	não	17/4/2008	não	
54	não	não	19/5/2008	não	
55	?	?	?	?	?
56	?	?	?	?	?
57	não	não	mai/08	não	
58	?	?	?	?	?
59	sim (base de língua) 12/2007	cir	17/6/2008	não	
60	não	não	12/5/2008	não	
61	não	não	29/4/2008	não	
62	não	não	7/3/2008	não	
63	sim (pulmão) 02/2006	qt			sim(2)
64	não	não			#
65	não	não	12/2/2008	não	
66	não	não	5/6/2008	não	
67	não	não	14/4/2008	não	
68	não	não	4/3/2008	não	
69	sim (bexiga) 12/5/2008	cir	24/5/2008	não	
70	Sim, (boca) 7/2006	não	30/5/2008	não	
71	não	não	30/5/2008	não	
72	não	não	30/5/2008	lesão vegetante 0,2cm em palato mole E	
73	?	?	?	?	?
74	não	não	6/5/2008	não	
75	Sim (estomago) 1999 (boca) 12/2006.	cir	?	?	?

Paciente	2º tu na evolução?	conduta para 2º tumor	data 2º exame	lesões no 2º exame	morte relacionada ao 1º ou 2º tumor
76	não	não	4/6/2008	não	
77	não	não	29/5/2008	não	
78	não	não	6/6/2008	não	
79	sim boca-lugol	não	3/6/2008	não	
80	sim boca-lugol	não	3/6/2008	não	
81	não	não	3/3/2008	não	
82	não	qt +rdt	20/3/2008	não	
83	não	não	26/5/2008	não	
84	não	não	15/5/2008	não	
85	?	?	?	?	?
86	Sim (orofaringe) 06/2007	cir	3/6/2008	não	
87	não	não	26/5/2008	não	
88	Sim (orofaringe lugol)	cir	3/6/2008	não	
89	sim orofaringe-lugol	não	2/6/2008	não	
90	não	não	26/5/2008	não	
91	não	não	27/5/2008	não	
92	não	não	3/6/2008	não	
93	não	não	3/6/2008	não	
94	não	não	13/5/2008	não	
95	não	não	17/6/2008	não	
96	não	não	2/4/2008	não	
97	não	não	18/3/2008	não	
98	sim orofaringe-lugol	não	3/6/2008	não	
99	não	não	3/5/2008	não	
100	não	não	15/4/2008	não	
101	não	não	29/5/2008	não	
102	não	não	3/6/2008	não	
103	não	não	7/4/2008	não	
104	não	não	3/6/2006	não	
105	não	não	12/6/2008	não	

8.9.Tabela 37: Sítios que apresentaram lesões hipocoradas e normocoradas após o uso do lugol, com seus respectivos diagnósticos e tumores primários.

Paciente	Característica com lugol	Sítio da lesão	Diagnostico	Tu primário
4	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Laringe
	H	palato mole	Displasia ALTO risco	

Paciente	Característica com lugol	Sítio da lesão	Diagnostico	Tu primário
5	H	jugal	Displasia BAIXO risco	Boca
	N	soalho	normal	
	H	jugal	Displasia BAIXO risco	
6	H	parede post. orofaringe	cec in situ	Boca
	H	base de língua	Displasia ALTO risco	
	N	jugal	Displasia BAIXO risco	
	H	base de língua	cec invasivo mod diferenciado	
	H	pilar anterior	cec invasivo mod diferenciado	
7	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Boca
	H	rebordo alveolar	Displasia BAIXO risco	
11	N	palato mole	Displasia BAIXO risco	Laringe
	H	palato mole	Displasia ALTO risco	
18	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Hipofaringe
	H	rebordo alveolar	Displasia BAIXO risco	
	H	trígono	Displasia BAIXO risco	
20	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Boca
	H	rebordo alveolar	Displasia ALTO risco	
23	N	rebordo alveolar	Displasia BAIXO risco	hipofaringe
	H	jugal	Displasia BAIXO risco	
24	H	rebordo alveolar	Displasia BAIXO risco	X
	N	jugal	normal	
25	H	Palato mole	Displasia BAIXO risco	Orofaringe
	N	Jugal	normal	
26	H	Jugal	Displasia BAIXO risco	X
	N	Amígdala	Displasia ALTO risco	
27	H	língua	Displasia BAIXO risco	Laringe
	N	Jugal	Displasia BAIXO risco	
28	H	língua	cec invasivo bem diferenciado	Boca
	H	soalho	cec invasivo bem diferenciado	
	N	jugal	Displasia BAIXO risco	
30	N	jugal	normal	Laringe
	H	Pilar	normal	
31	H	jugal	normal	Boca
	H	palato mole	Displasia BAIXO risco	
	N	jugal	normal	
33	N	jugal	normal	Orofaringe
	H	língua	normal	
	H	língua	cec invasivo bem diferenciado	

Paciente	Característica com lugol	Sítio da lesão	Diagnostico	Tu primário
35	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Laringe
	H	palato mole	normal	
36	N	jugal	normal	Laringe
	H	soalho	normal	
37	N	jugal	normal	Boca
	H	jugal	normal	
	H	soalho	Displasia BAIXO risco	
38	H	soalho	Displasia BAIXO risco	Boca
	N	jugal	normal	
41	H	base língua	Displasia BAIXO risco	Boca
	N	jugal	normal	
42	H	pilar anterior	cec invasivo mod diferenciado	Laringe
	H	soalho	Displasia BAIXO risco	
	N	jugal	normal	
43	H	língua	Displasia BAIXO risco	Boca
	N	jugal	normal	
	H	jugal	Displasia BAIXO risco	
45	N	Palato mole	Displasia BAIXO risco	Laringe
	H	Palato mole	Displasia BAIXO risco	
49	H	jugal	normal	Orofaringe
	N	jugal	normal	
52	H	jugal	cec invasivo bem diferenciado	Boca
	N	jugal	Displasia BAIXO risco	
55	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Laringe
	H	lábio	Displasia BAIXO risco	
61	N	jugal	Displasia BAIXO risco	Boca
	H	língua	Displasia BAIXO risco	
73	H	soalho	Displasia BAIXO risco	Boca
	N	jugal	normal	
77	H	soalho	normal	Boca
	N	jugal	normal	
78	H	soalho	Displasia BAIXO risco	Boca
	H	jugal	Displasia BAIXO risco	
	H	soalho	normal	
	N	jugal	Displasia BAIXO risco	
79	N	jugal	normal	Laringe
	H	língua	cec invasivo mod diferenciado	
80	H	soalho	Displasia BAIXO risco	Boca
	H	dorso de língua	cec invasivo mod diferenciado	
	N	jugal	normal	

Paciente	Característica com lugol	Sítio da lesão	Diagnostico	Tu primário
83	H	soalho	Displasia BAIXO risco	Orofaringe
	N	jugal	Displasia BAIXO risco	
88	H	pilar anterior	cec invasivo mod diferenciado	orofaringe
	N	jugal	normal	
	H	palato mole	Displasia ALTO risco	
87	H	base língua	Displasia BAIXO risco	Orofaringe
	N	jugal	normal	
89	N	jugal	normal	Orofaringe
	H	trígono	cec invasivo mod diferenciado	
101	H	pilar anterior	normal	Boca
	N	jugal	Displasia ALTO risco	
104	H	língua	Displasia ALTO risco	Orofaringe
	N	jugal	Displasia BAIXO risco	
105	N	jugal	normal	Orofaringe
	H	rebordo alveolar	Displasia BAIXO risco	
	H	rebordo alveolar	Displasia BAIXO risco	

Lesão hipocorada(H)

lesões normocoradas (N)

9-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADACHI Y, KITAMURA K, TSUTSUI S, IKEDA Y, MATSUDA H, SUGIMACHI K. How to detect early carcinoma of the esophagus. **Hepatogastroenterology**. 1993; jun:207-11.

AHOMADEGBE JC, BARROIS M, FOGEL S, LEBIHAN ML, DOUC-RASY S, DUVILLARD P, ARMAND JP, RIOU G. High incidence of p53 alterations (mutation, deletion, over expression) in head and neck primary tumors and metastases: absence of correlation with clinical outcome. Frequent protein over expression in normal epithelium and early non-invasive lesions. **Oncogene**. 1995;10:1217-27.

BHATTACHARYYA N, NAYAK VK. Survival outcomes for second primary head and neck cancer: a matched analysis. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2005; 132(1): 63-8.

BIOCARTA – disponível em: <http://www.biocarta.com>

BRAAKHUIS BJ, LEEMANS CR, BRAKENHOFF RH. A genetic progression model of oral cancer: current evidence and clinical implications. **J Oral Pathol Med**. 2004;33:317-22.

BRAAKHUIS BJ, TABOR MP, KUMMER JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. **Cancer Res**. 2000;63:1727-30.

BRAAKHUIS BJ, TABOR MP, LEEMANS CR, VAN DER WAAL I, SNOW GB, BRAKENHOFF RH. Second primary tumors and field cancerization in oral and oropharyngeal cancer: molecular techniques provide new insights and definitions. **Head Neck**. 2002; feb:24(2):198-206.

BROWN JJ, XU H, NISHITANI J, MOHAMMED H, OSBORNE R, TEKLEHAIMANOT S, GILL G, LIU X. Potential biomarkers for head and neck squamous cell carcinoma. **Laryngoscope** 2003;133:393-400.

BUJANDA L. The effects of alcohol consumption upon the gastrointestinal tract. **Am J Gastroenterol** 2000;95:3374 – 3382.

CAI L, SATOH M, TOHYAMA C, CHERIAN MG. Metallothionein in radiation exposure: its induction and protective role. **Toxicology**, 1999;132:85-98.

CALIFANO J, VAN DER RIET P, WESTRA W, NAWROZ H, CLAYMAN G, PIAANTADOSI S, CORIO R, LEE D, GREENBERG B, KOCH W, SIDRANSKY D. Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. **Cancer Res**. 1996;11:2488-92.

CARDOSO SV, BARBOSA HM, CANDELLORI IM, LOYOLA AM, AGUIAR MC. Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. **Virchows Arch** 2002;441:174-8.

CARDOSO SV, BARBOSA HM, CANDELLORI IM, LOYOLA AM, AGUIAR MC. Prognostic impact of metallothionein on oral squamous cell carcinoma. **Virchows Arch** 2002;441:174-78.

CARLOS DE VICENTE J, JUNQUERA GUTIÉRREZ LM, ZAPATERO AH, FRESNO FORCELLEDO MF, HERNÁNDEZ-VALLEJO G, LÓPEZ ARRANZ JS. Prognostic significance of p53 expression in oral squamous cell carcinoma without neck node metastases. **Head Neck** 2004;26:22-30.

CARVALHO AL, SINGH B, SPIRO RH, KOWALSKI LP, SHAH JP. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. **Head Neck**. 2004;26:31-8.

CERNEA,CR;FERRAZ,AR, DE CASTRO IV; SOTTO,MN; LOGULLO,AF; BACCHI,CE. P53 and skin carcinomas with skull base invasion: a case-control study. **Otolaryngol Head Neck Surg**.2006 mar;134(3):471-5.

CERNEA,CR;DE ARAUJO FILHO,VJ; BRANDÃO LG; DOS SANTOS LR; YANO,OJ; FERRAZ,AR.Second primary tumors: the role of the head and neck surgeon. **Rev. Paul.Med**.1988 106(4):201-4.

CHEN LQ, HU CY, GHARDIRAN P, DURANCEAU A. Early detection of esophageal squamous cell carcinoma and its effects on therapy: an overview. **Dis Esophagus**. 1999;12:161-167.

CHERIAN MG, JAYASURYA A, BAY BH. Metallothioneins in human tumors and potential roles in carcinogenesis. **Mutat Res**. 2003;533:201-9.

CHIN JL, BANERJEE D, KADHIM SA, KONTOZOGLOU TE, CHAUVIN PJ, CHERIAN MG. Metallothionein in testicular germ cell tumors and drug resistance. **Cancer**. 1993;72:3029-35.

CHYOU PH, NOMURA AMY, STEMMERMANN GN. Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men. **Int J Cancer**. 1995 ; 60:616-21.

DATTA J, MAJUMDER S, KUTAY H, MOTIWALA T, FRANKEL W, COSTA R, CHA HC, MacDOUGALD AO, JOCOB ST, GHOSH K. Metallothionein expression is suppressed in primary human hepatocellular carcinomas and is mediated through inactivation of CCAAT/Enhancer binding protein- α by phosphatidylinositol 3-kinase signaling cascade. **Cancer Res**. 2007;67:2736-46.

DHOOGHE IJ, VOS MD, CAUWENBERG PBV. Multiple primary malignant tumors in patients with head and neck cancer: results of a prospective study and future perspectives. **Laryngoscope**. 1998;108: 250-256.

ELWOOD JM, PERSON JCG, SKIPPEN DH, JACKSON SM. Alcohol, smoking, social and occupational factors in the etiology of cancer of the oral cavity, pharynx and larynx. **Int J Cancer**. 1996;34:603-12.

ENDO M, SAKAKIBARA N, SUZUKI K, NAKAMURA K, IDE H. Observation of esophageal lesion with use of Endoscopic dyes. **Progress Digest Endosc**.1;34, 1972 .

EPSTEIN JB, OAKLEY C, MILLNER A, EMERTON S, van der MEIJ E, LE N. The utility of toluidine blue application as a diagnostic aid in patients previously treated for upper oropharyngeal carcinoma. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**.1997;83:537-47.

EPSTEIN JB, FELDMAN R, DOLOR RJ, et al. The utility of toluidine chloride rinse in the diagnosis of recurrent or second primary cancers in patients with prior upper aerodigestive tract cancer. **Head Neck**, 2003 25(11):911-21.

EPSTEIN JB, ZHANG L, POH C, NAKAMURA H, BEREAN K, ROSIN M. Increased allelic loss in toluidine blue-positive oral premalignant lesions. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2003;95 (1):45-50.

EPSTEIN JB, ZHANG L, ROSIN M. Advances in the diagnosis of oral premalignant and malignant lesions. **J Can Dent Assoc**. 2002; 68(10):617-21.

FEAVER GP, MORRISON T, HUMPHRIS G. A study to determine the acceptability in patients and dentists of toluidine blue in screening of oral cancer. **Prim Dent Care** 1999;6:45-50.

FILD JK. Oncogenes and tumor-suppressor genes in squamous cell carcinoma of the head and neck. **Oral Oncol. Eur. J. Cancer**, 1992 (28b);67-76.

FONG LY, ZHANG L, JIANG Y, FARBER JL. Dietary zinc modulation of COX-2 expression and lingual and esophageal carcinogenesis in rats. **J. Natl. Cancer Inst**. 2005;97:40-50.

FONG LY, JIANG Y, FARBER JL. Zinc deficiency potentiates induction and progression of lingual and esophageal tumors in p53-deficient mice. **Carcinogenesis**. 2006;27:1489-96.

FRANCO LF, KOWALSKI LP, OLIVEIRA BV, CURADO MP, PEREIRA RN, SILVA ME, FAVA AS, TORLONI H. Risk factors for oral câncer in Brazil: A case-control study. **Int J Cancer**. 1989; 43:992-1000.

FREITAS CPF, BARROS GS, KRUEL CDP, PUTTEN ACK, DIETZ J, GRUBER AS, DIEHL AAS, MEURER L, BREYER HP, WOLFF R, ARRUDA CA, LUZ LP, FAGUNDES RB, PROLLA JC. Esophageal dysplasia are detected by endoscopy with Lugol in patients at risk for squamous cell carcinoma in southern Brazil. **Dis Esoph**. 1999; 12:191-95.

FLETCHER RH, FLETCHER SW. Epidemiologia Clínica – Elementos essenciais. Quarta edição (Porto Alegre): **Editora Artmed**; 2006.

GALLO O, SANTUCCI M, FRANCHI A. Cumulative prognostic value of p16/CDKN2 and p53 oncoprotein expression in premalignant laryngeal lesions. **J. Natl. Cancer Inst**. 1997;89:1161-63.

GASPARINI G, WEIDNER N, MALUTA S, POZZA F, BORACCHINI P, MEZZETTI M, TESTOLI A, BEVILACQUA P. Intratumoral microvessel density and p53 protein: correlation with metastasis in head and neck squamous carcinoma. **Int. J. Cancer**. 1993;55:739-44.

GERMAIN I, TETU B, BRISSON J, MONDOR M, CHERIAN MG. Makers of chemoresistance in ovarian carcinomas: an immunohistochemical study of 86 cases. **Int. J. Gynaecol. Pathol**. 1996;15:54-62.

GILLENWATER A, JACOB R, GANESHAPPA R, KEMP B, EL-NAGGAR AK, PALMER JL, CLAYMAN G, MITCHELL MF, RICHARS-KORTUM R. Noninvasive diagnosis of oral neoplasia based on fluorescence spectroscopy and native tissue auto fluorescence. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 1998; 124:1251-8.

GOULDING H, JASANI B, PEREIRA H, REID A, GALEA M, BELL JA, ELSTON CW, ROBERTSON JF, BLAMEY RW, NICHOLSON RA, SCHMID KW, ELLIS IO. Metallothionein in human breast cancer. **Br. J. Cancer**. 1995;72:968-72.

GREENBLATT MS, BENNETT WP, HOLLSTEIN M, HARRIS CC. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. **Cancer Res**. 1994;54:4855-78.

GROSSMAN TW, TOO HILL RJ, DUNCAVAGE JA, LEHMAN RH, MALIN TC. Role of esophagoscopy in the evaluation of patients with head and neck carcinoma. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. 1983 ;92: 369-372.

GUARDIOLA E, PIVOT X, DASSONVILLE O, POISSONNET G, MARCY PY, OTTO J, POUDENX M, FRANCOIS E, BENSADOUN RJ, THYSS A, DEMARD F, SCHNEIDER M. Is routine triple endoscopy for head and neck

carcinoma patients necessary in light of a negative chest computed tomography scan? **Cancer**. 2004;101 (9):2028-33.

GUILLOT T, SPIELMANN M, KAC J, LUBOINSKI B, TELLEZ-BERNAL E, MUNCK JN, BACHOUCHI M, ARMAND JP CVITKOVIC E. Neoadjuvant chemotherapy in multiple synchronous head and neck and esophagus squamous cell carcinomas. **Laryngoscope**. 1992;102: 311-19.

HA PK, CALIFANO JA. The molecular biology of mucosal field cancerization of the head and neck. **Crit Rev Oral Biol Med**. 2003;14(5):363-9.

HAMER DH. Metallothionein. **Annu. Rev. Biochem**. 1989;55:913-51.

HARDING MW. Immunophilins, mTor, and pharmacodynamic strategies for a targeted cancer therapy. **Clin. Cancer Res**. 2003;9(8): 2882-86.

HASHIBE M, RITZ B, LE AD, LI G, SANKARANARAYANAN R, ZHANG ZF. Radiotherapy for oral cancer as a risk factor for second primary cancers. **Cancer Lett**. 2005;apr 8;220(2):185-95.

HASHIMOTO, CL. Cromoendoscopia no estabelecimento do diagnóstico precoce de esôfago em pacientes com neoplasia primária de cabeça e pescoço. **[Tese]** São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2001.

HAY N, SONENBERG N. Upstream and downstream of mTor. **Genes Dev**. 2004; 18 (16): 1925-45.

HERRANZ GONZÁLEZ-BOTAS J, SARANDESES GARCÍA A, MARTÍNEZ VIDAL J, VÁZQUEZ BARRO C, LÓPEZ AMADO M. Second primary tumors in patients with carcinoma of the head and neck. **Acta Otorrinolaringol Esp**. 2000; 51(2):149-53.

HISHIKAWA Y, KOJI T, DHAR DK, KINUGASA S, YAMAGUCHI M, NAGASUE N. Metallothionein expression correlates with metastatic and proliferative potential in squamous cell carcinoma of the esophagus. **Br. J. Cancer**.1999;81:712-20.

HOLLSTEIN M, SINDRANSKY D, VOLGELSTEIN B, HARRIS C. p53 mutations in human cancer. **Science** (Washington DC). 1991;253::49-53.

HOMANN N, NEES M, CONRADT C, DIETZ A, WEIDAUNER H, MAIER H, BOSCH FX. Over expression of p53 in tumor-distant epithelia of head and neck cancer patients is associated with an increased incidence of second primary carcinoma. **Clin Cancer Res**. 2001;7:290-96.

HONG WK, LIPPMAN SC, ITRI L, KARP D, LEE JS, BYERS RM, ET AL. Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med**. 1990; 323:795-801.

INCA 2008 (Instituto Nacional do Câncer) – disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativas> 2008

JOACHIM E, ASSIMAKOPOULOS D, PESCHOS D, ZISSI A, SKEVAS A, AGNANTIS NJ. Immunohistochemical expression of metallothionein in benign premalignant and malignant epithelium of the larynx: correlation with p53 and proliferative cell nuclear antigen. **Pathol Res Pract**. 1999;195:809-14.

JAYASURYA A, BAY BH, YAP WM, TAN NG, TAN BKH. Proliferative potential in nasopharyngeal carcinoma: correlations with metallothionein expression and tissue zinc levels. **Carcinogenesis**. 2000;21:1809-12.

JAYASURYA A, BAY BH, YAP WM, TAN NG. Correlation of metallothionein expression and apoptosis in nasopharyngeal cancer. **Br. J. Cancer**. 2000; 82:1198-1203.

JOHAM ACBR, SIVEIRA-JÚNIOR JB, SOUTO GR, HORTA MCR, AGUIAR MCF, MESQUITA RA. Metallothionein immunoexpression in oral leucoplakia. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2008;3(3e):156-60.

JONES AS, MORAR P, PHILLIPS DE, FIELD JK, HUSBAND D, HELLIWELL TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer**. 1995; 75: 1343-53.

JONES AS, MORAR P, PHILLIPS DE, FIELD JK, HUSBAND D, HELLIWELL TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. **Cancer**. 1995; 75: 1343-53.

JOSEPH BK. Oral cancer: prevention and detection. **Med Princ Pract**. 2001; 11 Supply (1): 32-5, 2002.

JUNQUEIRA LC, CARNEIRO J. Histopatologia Básica. Rio de Janeiro: **Guanabara-Coogan**; 285-92; 2005.

KANG YJ. The antioxidant function of metallothionein in the heart. **Proc.Soc.Exp.Biol Med**.1999; 222: 263-73.

KAWATA LT, BIAZOLLA ER, DURAZZO MD, FERRAZ AR. Segundo tumor primário em paciente com carcinoma espinocelular de boca. **Rev Pós Grad**, 2006; 13:20-4.

KITAMURA K, KUWANO H, YASUDA M, SONODA K, SUMIYOSHI K, TSUTSUI S, SUGIMACHI K, KITAMURA M. What is the earliest malignant lesion in the esophagus? **Cancer**.1996; 77:1614-19.

KUJAN O, GLENNY AM, DUXBURY AJ, THAKKER N, SLOAN P. Screening programmes for the early detection and prevention of oral cancer. **Cochrane Database Syst Rev**. 2003;(4)CD004150.

KUJAN O, OLIVER RJ, KHATTAB A, ROBERTS SA, THAKKER N, SLOAN P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. **Oral Oncology**. 2006; 42: 987-93.

KUJAN O, KHATTAB A, OLIVER RJ, ROBERTS SA, THAKKER N, SLOAN P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: An attempt to understand the sources of variation. **Oral Oncology**. 2007; 43: 224-31.

KUPFERMAN ME, JEFFREY NM. Molecular biology of oral cavity squamous cell carcinoma. **Otolaryngol Clin N Am**. 2006; 39:229-47.

KUWANO H, MORITA M, MATSUDA H, MORI M, SUGIMACHI K. Histopathology findings of minute foci of squamous cell carcinoma in the human esophagus. **Cancer**. 1991; 68:2617-20.

LAMBERT R. Endoscopic detection and treatment of early esophageal cancer: a critical analysis. **Endoscopy**. 1995;27:12-18.

LAMBERT R. Esophageal cancer: which stent, who places it, and where? **Endoscopy**. 1995; sep:27(7):509-11.

LANOY G, MILAN CH, FAIVERE J, PIENKOWSKI P, MILAN CI, GIGNOUX M. Alcohol, tobacco and esophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. **Br J Cancer**. 1997; 75: 1389-96.

LEE JI, SORIA JC, HASSAN KA, EL-NAGGAR AK, TANG X, LIU DD, HONG WK, MAO L. Loss of PTEN expression as a prognostic marker for tongue cancer. **Arch otolaryngol Head Neck Surg**. 2001;127(12):1441-45.

LEE SS, YANG SF, HO YC, T CH, CHANG YC. The up regulation of metallothionein-1 expression in areca quid chewing-associated oral squamous cell carcinomas. **Oral Oncology**. 2008; 44:180-6.

LEÓN X, QUER M, DIEZ S, ORÚS C, LÓPEZ-POUSA A, BURGUÉS J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. **Head Neck**. 1999;21(3):204-10.

LIANG J, SLINGERLAND JM. Multiple roles of the Pi3K/PKB (AKt) pathway in cell cycle progression. **Cell Cycle**. 2003; 2(4):339-45.

LIANG YY, ESTEVE A, MARTEL-PLANCHE G, TAKAHASHI S, LU SH, MONTESANO R, HOLLSTEIN M. P-53 mutations in esophageal tumors from high-incidence areas of China. **Int J Cancer**. 1995;61: 611-614.

LIN K, PATEL SG, CHU PY, MATSUO JM, SINGH B, WONG RJ, KRAUS DH, SHAHA AR, SHAH JP, BOYLE JO. Second primary malignancy of the

aerodigestive tract in patients treated for cancer of the oral cavity and larynx. **Head Neck**. 2005;dec;27(12):1042-8.

LIU CG, ZHANG L, JIANG Y, CHATTERJEE D, CROCCE CM, HUEBNER K, FONG LY. Modulation of gene expression in precancerous rat esophagus by dietary zinc deficit and replenishment. **Cancer Res**. 2005;65:7790-99.

LOGULLO,AF; DE MOURA,RP; NONOGAKI,S; KOWALSKI,LP; NAGAI,MA; SIMPSON,AJG. A proposal for the integration of immunohistochemical staining and DNA-based techniques for the determination of TP53 mutations in human carcinomas.**Diagnostic Molecular Pathology**. 2000;9(1):35-40.

LOGULLO,AF;KOWALSKI,LP; NONOGAKI,S;MIGUEL,RE;TORLONI,H; BRETANI,RR. P53 overexpression in epidermóide carcinoma of the head and neck. **São Paulo Med. J**. 1997;115(1):1349-55.

LYDIATT WM, ANDERSON PE, BAZZANA T, CASALE M, HUGHES CJ, HUVOS AG, LYDIATT DD, SCHANTZ SP. Molecular support for field cancerization in the head and neck. **Cancer**. 1998; 82(7):1376-80.

MACLUSKEY M, OGDEN GR. An overview of the prevention of oral cancer and diagnostic markers of malignant change: Markers of value in tumor diagnosis. **Dent Update**. 2000; 27(3): 148-52.

MAESTRO R, DOLCETTI R, GASPAROTTO D, DOLGLIONE C, PELUCCHI S, BARZAN L, GRANDI E, BOIOCCHI M. High frequency of p53 gene alterations associated with protein over expression in human squamous cell carcinoma of the larynx. **Oncogene**. 1992;7:1159-66.

MAJUMDER SK, GHOSH N, GUPTA PK. Relevance vector machine for optical diagnosis of cancer. **Laser Surg Med**. 2005;36: 323-33.

MAKUUCHI H, KUMAGAY Y, YOSHIDA M. Methodology of endoscopic staining method. In: ENDO M, IDE H, ed. Endoscopic staining in early diagnosis of esophageal cancer. Tokyo, **Japan Scientific Societies Press**. 1991;5-23 apud HASHIMOTO CL;2001.

MAKUUCHI H, MACHIMURA T, SHIMADA H et al.. Endoscopic screening for esophageal cancer in 788 patients with head and neck cancers. **Tokai J. Exp. Clin. Med**. 1996;21:139-45.

MARSHALL JR, BOYLE P. Nutrition and oral cancer. **Cancer Causes Control**. 1996; 7:101-111.

MASHBERGH A, MERLETTI F, BOFFETTA P, et al. Appearance, site of occurrence and physical and clinical characteristics of oral carcinoma in Torino, Italy. **Cancer**. 1989;63:2522-7.

MASHBERGH A, SAMIT AM. Early detection, diagnosis, and management of oral and oropharyngeal cancer. **CA Cancer J Clin**. 1989;39:67-88.

MCDONALD S, HAIE C, RUBIN P, NELSON D, DIVERS LD. Second malignant tumors in patients with laryngeal carcinoma: diagnosis, treatment and prevention. **Int J. Radiat Oncol Biol Phys**. 1989;17:457-65.

MEYER V, BURTIN P, BOUR B, BLANCHI A, OBERTI F, PERSON B, CALÉS P, DOHIN S, BENOIT R, BOYER J. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high risk population. Does the Lugol coloration improve the results of vide-endoscopic examination? **Gastrointest Endosc**. 1995;41(abstract);356.

MILLER RL, SIMMS BW, GOULD AR. Toluidine blue staining for detection of oral premalignant lesions and carcinomas. **J Oral Pathol**. 1988;17: 73-8.

MORI M, ADACHI Y, MATSUSHIMA T, MATSUDA H, KUWANO H, SUGIMACHI K. Lugol staining pattern and histology of esophageal lesions. **Am J Gastroenterol**. 1993;may;88(5):701-5.

NEUZIL E. Jean Guillaume Auguste Lugol (1788-1851): His life and his works: a brief encounter 150 years after his death. **Hist Sci Med**. 2002;36(4): 451-64.

NOTHMANN BJ, WRIGTH JR, SCHUSTER M. In vivo vital staining as an aid to identification of esophagogastric junction in man. **Am J Dig Dis**. 1972;17:919-24.

NYLANDER K, STENLING R, GUSTAFSSON H, ZACKRISSON B, ROOS G. p53 expression and cell proliferation in squamous cell carcinomas of the head and neck. **Cancer**. 1995;75:87-93.

OGDEN GR, COWPE JG, GREEN MW. Detection of field change in oral cancer using oral exfoliative cytologic study. **Cancer**. 1991;68(7):1611-5.

OGDEN GR, KIDDIE RA, LUNNY DP, LANE DP. Assessment of p53 expression in normal, benign, and malignant oral mucosa. **J. Pathol**. 1992; 166 : 389-94.

OGDEN GR, CHISHOLM DM, MORRIS HM, STEVERSON JH. Over expression of p53 in normal oral mucosa of oral cancer patients does not necessarily predict further malignant disease. **J. Pathol**. 1997;182:180-84.

OKUMURA T, ARUGA H, INOHARA H, MATSUNAGA T, SHIOZAKI H, KOBAYASHI K, KUBO K, YOSHIDA JI. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in the head neck cancer patient. **Acta Otolaryngol**. 1993; 501(suppl):103-106.

ONOFRE MA, SPOSTO MR, NAVARRO CM. Reliability of toluidine blue application in the detection of oral epithelial dysplasia and in situ and invasive squamous cell carcinomas. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2001;91(5):535-40.

PASTUSZEWSKI W, DZIEGIEL P, KRECIKI T, PODHORSKA-OKOLOW M, CIESIELSKA U, GORZYNSKA E, ZABEL M. Prognostic significance of metallothionein, p53 protein and Ki-67 antigen expression in laryngeal cancer. **Anticancer Res.** 2007;27:335-42.

PROUT MN, SIDARI JN, WITZBURG RA, GRILLONE GA, VAUGHAN CW. Head and neck cancer screening among 4611 tobacco users older than forty years. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 1997;116: 201-8.

POH CF, Ng SP, WILLIAMS PM, ZHANG L, LARONDE DM, LANE P, MACAULAY C, ROSIN MP. Direct fluorescence visualization of clinically occult high-risk oral premalignant disease using a simple hand-held device. **Head Neck.** 2007;29(1): 71-6.

RAYBAUD-DIOGENE H, TETU B, MORECY R, FORTIN A, MONTEIL R. A p53 over expression in head and neck squamous cell carcinoma: review of the literature. **Oral Oncol.Eur. J. Cancer.** 1996;32b:143-49.

RIBOLI E, KAAKS R, ESTÈVE J. Nutrition and laryngeal cancer. **Cancer Causes Control.** 1996;7:147-156.

ROBINSON PN, MICKELSON AR. Early diagnosis of oral cavity cancers. **Otolaryngol Clin N Am.** 2006;39: 295-306.

ROSIN MP, POH CF, GUILLARD M, WILLIAMS PM, ZHANG L, MACAULAY C. Visualization and other emerging technologies as change makers for oral cancer prevention. **Ann N Y Acad Sci.** 2007;1098:167-83.

SAUTER ER, RIDGE JA, GORDON J, EISENBERG BL. p53 over expression correlates with increased survival in patients with squamous carcinoma of the tongue base. **Am J Surg.** 1992;164:651-53.

SCHILLER W. Early diagnosis of carcinoma of the cervix. **Surg Gynecol Obstet.** 1933; 56: 210-22.

SCHWAGER K, NEBEL A, BAIER G, HOPPE F. Second primary carcinomas in the upper aero digestive tract in different locations and age groups. **Laryngorhinootologie.** 2000;79(10):599-603.

SCHWARTZ LH, OZSAHIIN M, ZHANG GN, TOUBOUL E, DE VATAIRE F, ANDOLENKO P, LACAU-SAINT-GUILY J, LAUGIER A, SCHLIENGER M. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. **Ann Cancer.** 1994; 74: 1933-8.

SHERBER A. Tolonium (toluidine blue) rinse: a screening method for recognition of squamous carcinoma. Continuing study of oral cancer IV. **JAMA**. 1981;245:2408-10.

SHIN DM, LEE JS, LIPPMAN SM, LEE JJ, TU ZN, CHOI G, HEYNE K, SHIN HJ, ROY JY, GOEPFERT H, HONG WK, HITTELMAN WN. p53 expression: predicting recurrence and second primary tumors in head and neck squamous cell carcinoma. **J. Natl. Center Inst**. 1996;88: 519-29.

SHONS AR, MCQUARRIE DG. Multiple primary epidermoid carcinomas of the upper aerodigestive tract. **Arch surg**. 1995;120:1007-9

SITTEL C, RUIZ S, VOLLING P, KVASNIKA HM, JUNGEHÜLSING M, ECKEL HE. Prognostic significance of ki-67(MIB1), PCNA and p53 in cancer of the oropharynx and oral cavity. **Oral Oncol**. 1999;35: 583-9.

SLAUGHTER D. Multicentric origin of intraoral carcinoma. **Surgery**. 1946; 20:133-8.

SLAUGHTER DP, SOUTHWICK HW, SMEJAKAL W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. **Cancer**. 1953;6: 963-68.

SUDBO J. Novel Management of oral cancer: A paradigm of predictive oncology. **Clin Med Res**. 2004;2(4): 233-42.

SUGIMACHI K, KITAMURA K, BABA K, IKEBE M, KUWANO H. Endoscopic diagnosis of early carcinoma of the esophagus using lugol's solution. **Gastrointest Endosc**. 1992; 38:657-61.

TSUJIKAWA K, SUZUKI N, SAGAWA K, ITOH M, SUGIYAMA T, KOHAMAY, OTAKI N, KIMURA M, MIMURA T. Induction and subcellular localization of metallothionein in regenerating rat liver. **Eur. J. Cell Biol**. 1994; 63:240-46

UHLMANN DL, ADAMS G, KNAPP D, AEPPLI DM, NIHANS G. Immunohistochemical staining for makers of future neoplastic progression in the larynx. **Cancer res**. 1996;56:2199-05.

WARNAKULASURIYA S. Lack of molecular makers to predict malignant potential of oral precancer. **J. Pathol**. 2000;190:407-09.

WARREN S, GATES S. Multiple primary malignant tumors. **J Cancer**. 1932; 16: 1358-1414.

WEISNER HF, LANGE R, FEUSSNER H. How can we diagnose the early stage of esophageal cancer? **Endoscopy**. 1986; 3: 2-10.

WINGO PA, TONG T, BOLDEN S. Cancer Statistics 1995. **C A Cancer J Clin.** 1995; 45: 8-30.

YAMAMURO EM, CECCONELLO I, IRIYA K, TOMISHIGUE T, OLIVEIRA MA, PINOTTI HW. Lugol dye endoscopy for analysis of esophageal mucosa in achalasia. **Hepatogastroenterology.** 1999;46:1687-91.

ZHANG L, WILLIAMS M, POH CF, LARONDE D, EPSTEIN JB, DURHAM S, NAKAMURA H, BEREAN K, HOVAN A, LE ND, HISLOP G, PRIDDY R, HAY J, LAM WL, ROSIN MP. Toluidine blue staining identifies high-risk primary oral premalignant lesions with poor outcome. **Cancer Res.** 2005; 65:8017-21.

10. APÊNDICES

**Aprovação pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas
da F.M.U.S.P**

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.09.04, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **334/04**, intitulado: "Avaliação de lesões potenciais para desenvolvimento de segundo tumor primário em pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço submetidos à cromoscopia com lugol durante exame de orofaringolaringoscopia na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP" apresentado pelo Departamento de **CIRURGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. Marcelo Doria Durazzo**

Pesquisador(a) Executante: **Dr. Cesar Augusto Simões**

CAPPesq, 23 de Setembro de 2004.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

**A
DISCIPLINA DE CIRURGIA DE CABEÇA E
PESCOÇO DA FMUSP.**

São Paulo, 29.09.2004

Prof. Dr. ERASMO M. C. DE TOLOSA
Chefe do Departamento de Cirurgia
FMUSP

Temo de consentimento livre esclarecido apresentado ao paciente para obtenção de sua concordância para participação no estudo.

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS -INFORMAÇÃO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO : Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE :

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL :

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Avaliação de lesões potenciais para desenvolvimento de segundo tumor primário em pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço através da cromoscopia com lugol durante exame de orofaringolaringoscopia na Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC - FMUSP

PESQUISADOR: Cesar Augusto Simões

CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 93847

UNIDADE DO HCFMUSP: Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do ICHC FMUSP - 1ª C.C.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 02 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. Você está sendo entrevistado para que faça parte da avaliação de um método diagnóstico para detecção do câncer precoce de boca e faringe. Elaboramos um Protocolo de Avaliação segundo o qual será "borrifada" uma solução contendo lugol, que poderá revelar lesões que um dia podem se tornar câncer, e que são identificadas no exame de orofaringolaringoscopia. 3. A pesquisa apresenta riscos mínimos para você, sem prejudicar o seu tratamento. Pessoas alérgicas a iodo não devem ser submetidas a este procedimento, pois as reações alérgicas que podem ocorrer variam de pequenas lesões cutâneas a quadros graves de insuficiência respiratória por broncoespasmo. Eventualmente podem ocorrer náuseas que são facilmente tratadas com medicamentos. 4. Através dos resultados dessa pesquisa esperamos oferecer tanto aos médicos quanto aos nossos pacientes uma detecção precoce dos tumores de boca e faringe. 5. Os resultados devem beneficiar a relação médico-paciente e o andamento do tratamento como um todo, bem como pode proporcionar a cura de um tumor, pelo diagnóstico precoce.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSC, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Pesquisador: Cesar Augusto Simões

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 8º andar ICHC, sala 8174.

Tel. (11)3069-6425

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 200

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO DO
TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO**

(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)

1. Este termo conterá o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.

Protocolo de coleta de dados para realização do estudo.**Protocolo de avaliação de lesões potenciais para desenvolvimento de segundo tumor primário em pacientes portadores de neoplasias malignas de cabeça e pescoço.****Data:****Identificação:**

Nome:

RGHC:

Idade:

Sexo:

Profissão:

Endereço:

TELEFONE:

Fatores de risco:

Tempo de Etilismo:

Tipo de Bebida:

Quantidade da bebida/dia:

Tempo de tabagismo:

Quantidade de cigarros/dia:

Tempo sem fumar:

Tempo sem beber:

Tumor Índice

Tempo de história do tumor índice:

Estadiamento do tumor índice:

Tratamento:

Tempo de Tratamento:

Recidiva?:

Persistência da lesão tratada?:

Exame Oro-faringo-laringoscópico

Grupo a que pertence:

Concentração corante:

Descrição das lesões encontradas (cor, aspecto, tamanho, local anatômico):