Antonio Vitor Martins Priante

**A importância da tríplice endoscopia no diagnóstico de
neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinoma
epidermóide de vias aerodigestivas superiores**

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

Área de concentração: Oncologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo
2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Priante, Antonio Vitor Martins

A importância da tríplice endoscopia no diagnóstico de neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinoma epidermóide de vias aerodigestivas superiores / Antonio Vitor Martins Priante. -- São Paulo, 2010.

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

Departamento de Radiologia.

Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1.Neoplasias primárias múltiplas/diagnóstico 2.Carcinoma de células escamosas/diagnóstico 3.Neoplasias de cabeça e pescoço 4.Broncoscopia 5.Endoscopia 6.Estadiamento de neoplasias 7.Sobrevida 8.Prognóstico

USP/FM/SBD-054/10

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha esposa Patrícia e aos meus filhos Pedro e Júlia.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Sandra Meirelles Martins Priante e Antonio Vitor Priante pelas inúmeras oportunidades e constante incentivo.

À minha querida esposa Patrícia Neri Gadelha de Almeida Priante que participou de todas as fases da elaboração deste trabalho, com muito carinho e diversas sugestões.

Ao meu filho Pedro Vitor de Almeida Priante, que esteve sempre ao meu lado no computador e que toda noite perguntava: “E aí pai, falta muito?”.

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski pela paciência, orientação e disponibilidade durante a realização deste trabalho, assim como pelo exemplo de postura pessoal e profissional e pela minha formação como Cirurgião Oncológico e de Cabeça e Pescoço.

Aos Profs. Drs. André Lopes Carvalho, José Guilherme Vartanian, Jossi Ledo Kanda e Carlos Neutzling Lehn que participaram da banca de qualificação, contribuindo para o amadurecimento deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Jefferson Luiz Gross e Dra. Claudia Zitron Sztokfisz que realizaram os exames de broncoscopia e endoscopia digestiva alta, respectivamente.

À Srta. Ines Nobuko Nishimoto pelo e auxilio na análise estatística.

À Sra. Hirde.Contesini e aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico e Estatístico do Hospital A. C. Camargo, que com paciência e organização disponibilizaram os prontuários médicos para revisão.

Aos Drs. Cesar Augusto Cardoso e Caio Lúcio Soubia Junior, amigos inseparáveis, pelo incentivo e atendimento dos meus pacientes durante os períodos de ausência.

Às Srtas. Elisângela N. Dias e Rosilene Arruda, pela competência e organização, sempre prontas para auxiliar os pós-graduandos da Oncologia.

À Enfermeira Júlia Mariko Fuwa Toyota que participou da organização do banco de dados.

À Srta. Rita de Cassia Rodrigues pelo apoio nas diversas etapas da elaboração deste trabalho.

Aos colegas e professores do Serviço de Clínica Cirúrgica na Universidade de Taubaté, que me acolheram e me incentivaram na realização da pós-graduação.

À Sra. Maria Helena Filippo Bernardes Ananias, pela cuidadosa revisão gramatical.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com:

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 Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

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

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de quadros

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVO	4
	2.1 Objetivo geral	4
	2.2 Objetivos secundários	4
3	REVISÃO DA LITERATURA	5
	3.1 Segundo tumor primário	5
	3.2 Tríplice endoscopia	14
4	MÉTODOS	22
	4.1 Grupo tríplice endoscopia	23
	4.1.1 Endoscopia tríplice	25
	4.2 Grupo controle	26
	4.3 Estadiamento clínico e diagnóstico de neoplasia primária múltipla	26

4.4	Seguimento dos pacientes	27
4.5	Análise estatística	28
5	RESULTADOS	31
5.1	Grupo tríplice endoscopia	31
5.2	Grupo controle e pareamento	32
5.3	Diagnóstico de segundo tumor primário no grupo tríplice endoscopia	35
5.3.1	Influência do diagnóstico do segundo tumor no tratamento do tumor primário	38
5.4	Diagnóstico de segundo tumor primário no grupo controle	39
5.5	Comparação de diagnósticos de segundo tumor primário entre os grupos tríplice endoscopia e controle	42
5.6	Casos com múltiplos tumores primários	43
5.7	Comparação do estágio clínico dos segundos tumores primários entre os grupos tríplice endoscopia e controle	45
5.8	Situação clínica dos casos dos grupos tríplice endoscopia e controle	47
5.9	Análises de sobrevida	50
5.10	Fatores prognósticos e risco de óbito	67
5.10.1	Análise dos casos que evoluíram com segundo tumor primário	71
5.11	Fatores preditivos de segundo tumor primário	78

6	DISCUSSÃO	82
7	CONCLUSÕES	96
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	51
Figura 2	Curvas de sobrevida específica por câncer do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	52
Figura 3	Curvas de sobrevida livre de doença do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	53
Figura 4	Frequência cumulativa de diagnósticos de segundo tumor primário em relação ao período de seguimento no grupo tríplice endoscopia e no grupo controle.	54
Figura 5	Curvas de sobrevida pós-segundo tumor primário do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	55
Figura 6	Curvas de sobrevida global dos pacientes com segundos tumores primários simultâneos e metacrônicos.	56
Figura 7	Curvas de sobrevida pós-segundo tumor primário dos pacientes com segundos tumores primários simultâneos e metacrônicos.	57

Figura 8	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tratamento do tumor primário foi iniciado em até 30 dias da avaliação inicial.	58
Figura 9	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tratamento do tumor primário foi iniciado após 30 dias da avaliação inicial.	59
Figura 10	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na boca.	61
Figura 11	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na orofaringe.	62
Figura 12	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na laringe.	63
Figura 13	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na hipofaringe.	64
Figura14	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle nos casos classificados com estágio clínico I e II.	65

Figura 15	Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos classificados com estágio clínico III e IV.	66
Figura 16	Curvas de sobrevida global dos casos com e sem segundo tumor primário.	72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sócio-demográficas do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	33
Tabela 2	Características clínicas do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	34
Tabela 3	Distribuição dos casos de acordo com a forma da realização do diagnóstico do segundo tumor primário.	41
Tabela 4	Distribuição dos casos de acordo com a localização do segundo tumor primário.	41
Tabela 5	Comparação entre os diagnósticos de segundos tumores primários no grupo tríplice endoscopia e no grupo controle.	43
Tabela 6	Estadiamento clínico dos segundos tumores primários.	46
Tabela 7	Comparação entre o estadiamento clínico dos segundos tumores primários do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.	47
Tabela 8	Distribuição dos casos do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle de acordo com a situação clínica, na data da última informação.	48
Tabela 9	Sobrevida global em cinco e dez anos de acordo com as características sócio-demográficas.	67

Tabela 10	Sobrevida global em cinco e dez anos de acordo com as características clínicas.	69
Tabela 11	Análise multivariada dos fatores prognósticos para sobrevida.	70
Tabela 12	Sobrevida global em cinco e 10 anos dos casos que evoluíram com segundo tumor primário.	73
Tabela 13	Análise multivariada dos fatores prognósticos para sobrevida global dos casos que evoluíram com segundo tumor primário.	74
Tabela 14	Sobrevida pós-segundo tumor primário em cinco e 10 anos	76
Tabela 15	Análise multivariada dos fatores prognósticos para sobrevida pós-segundo tumor primário.	77
Tabela 16	Características sócio-demográficas dos casos com e sem segundo tumor primário.	79
Tabela 17	Características clínicas dos casos com e sem segundo tumor primário.	80
Tabela 18	Fatores de risco independentes para diagnóstico e ocorrência de segundo tumor.	81

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Descrição dos casos que tiveram o segundo tumor primário diagnosticado pela tríplice endoscopia.	37
Quadro 2	Descrição dos casos que evoluíram com mais de dois tumores primários	44
Quadro 3	Descrição dos casos que morreram por complicação pós-operatória	49
Quadro 4	Diagnóstico de segundos tumores primários a cada 100 exames realizados	87

LISTA DE ABREVIATURAS

AJCC - *American Joint Committee on Cancer*

EC - Estádio clínico

EUA - Estados Unidos da América

FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

IC - Intervalo de confiança

ís - “in situ”

M - Metástase

N - Linfonodo

PET/CT - Tomografia por emissão de pósitrons

PO – Pós-operatório

QT - Quimioterapia

RR - Risco relativo

RT - Radioterapia

SG - Sobrevida global

STP - Segundo tumor primário

SUS - Sistema Único de Saúde

T - Tumor

TTP - Terceiro tumor primário

VADS - Vias aerodigestivas superiores

RESUMO

Priante AVM. *A importância da tríplice endoscopia no diagnóstico de neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinoma epidermóide de vias aerodigestivas superiores* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 107p.

INTRODUÇÃO: Pacientes com carcinomas das vias aerodigestivas superiores (VADS) apresentam um alto risco de desenvolver outros cânceres tanto simultaneamente quanto subsequentemente. A maioria destes tumores ocorre nas VADS, pulmões ou esôfago. A tríplice endoscopia (laringoscopia, endoscopia digestiva alta e broncoscopia) possibilita o diagnóstico de lesões precursoras e de tumores invasivos. No entanto, a maioria dos estudos limita-se a descrever a frequência de diagnósticos, mas não os resultados do tratamento e o impacto na sobrevida. OBJETIVOS: Avaliar a importância da tríplice endoscopia para o diagnóstico de neoplasias primárias múltiplas e as diferenças no estadiamento e nas taxas de sobrevida de pacientes com carcinoma epidermóide de VADS. Caracterizar o perfil e analisar fatores de risco para neoplasias primárias múltiplas. MÉTODOS: Trata-se de estudo caso-controle retrospectivo em que foram incluídos pacientes com carcinoma epidermóide de VADS, submetidos à tríplice endoscopia antes do início do tratamento (grupo tríplice endoscopia), pareados,

por sexo, idade e localização, estágio clínico e tratamento do tumor primário, com pacientes não submetidos à tríple endoscopia na avaliação inicial (grupo controle). RESULTADOS: Foram incluídos 135 pacientes em cada grupo. No grupo tríple endoscopia ocorreram mais diagnósticos de segundo tumor primário (STP), 34 (17 simultâneos e 17 metacrônicos), do que no grupo controle, 20 (1 simultâneo e 19 metacrônicos). Não foi identificada diferença significativa entre o estadiamento dos tumores de grupo tríple endoscopia e do grupo controle. As curvas de sobrevida global, específica por câncer, livre de doença e pós-STP foram semelhantes nos dois grupos. A sobrevida livre de STP foi maior no grupo controle. Na análise multivariada foram identificados como fatores prognósticos independentes para a sobrevida, o sexo (feminino, RR 0,51, IC 0,30 – 0,88), a idade (maior que 57 anos, RR 1,73, IC 1,29 – 2,31), a localização do tumor primário (laringe, RR 0,60, IC 0,39 – 0,93), o estágio N (N2 e N3, RR 1,78, IC 1,26 – 2,51) e o estágio clínico do tumor primário (III e IV, RR 2,75, IC 1,69 – 4,46). As variáveis independentes relacionadas ao diagnóstico e à ocorrência de STP foram a realização de tríple endoscopia (RR 1,93; IC 95% 1,02 - 3,65), o tipo de tratamento do tumor primário (cirurgia exclusiva, RR 3,14; IC 95% 1,11 - 8,85) e o tempo de seguimento (maior que 24 meses, RR 3,69; IC 95% 1,19 - 11,47). CONCLUSÃO: Não ocorreu diferença no estágio clínico dos STP e nas sobrevidas global, específica por câncer, livre de doença e pós-STP entre o grupo tríple endoscopia e o grupo controle. Foram identificados como fatores independentes relacionados ao diagnóstico e a ocorrência de STP o tratamento realizado (cirurgia exclusiva), o tempo de seguimento (maior que 24 meses) e a realização da tríple endoscopia.

DESCRITORES: 1.Neoplasias primárias múltiplas/diagnóstico 2.Carcinoma de células escamosas/diagnóstico 3.Neoplasias de cabeça e pescoço 4.Broncoscopia 5.Endoscopia 6.Estadiamento de neoplasias 7.Sobrevida 8.Prognóstico.

SUMMARY

Priante AVM. Importance of triple endoscopy in the diagnosis of multiple primary tumors in patients with upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2010. 107p.

INTRODUCTION: Patients with upper aerodigestive tract (UADT) carcinomas have a high risk of developing others cancers simultaneously or subsequently. Most of these tumors occur in UADT, lungs or esophagus. Triple endoscopy (laryngoscopy, endoscopy and bronchoscopy) enables the diagnosis of premalignant and invasive tumors. However, most of the studies describe only the frequency of the diagnosis, but not the results of treatment and its impact on survival. **OBJECTIVES:** To evaluate the importance of triple endoscopy for the diagnosis of multiple primary tumors and the differences in clinical stage and survival rates of patients with squamous cell carcinoma of the UADT. To characterize and to analyze the risk factors for multiple primary tumors. **METHODS:** This is a case-control study that included patients with squamous cell carcinoma of the UADT, that were submitted to a triple endoscopy before the first treatment (triple endoscopy group), matched by sex, age and location, clinical stage and treatment of primary tumor, with patients not undergoing triple endoscopy in the initial evaluation (control group). **RESULTS:** One hundred and thirty five patients were included in each group. The

diagnosis of second primary tumor (SPT) was more frequent in the triple endoscopy group than in the control group, 34 (17 simultaneous and 17 metachronous) and 20 cases (1 simultaneous and 19 metachronous), respectively. No significant difference was found between the clinical stage of triple endoscopy group and the control group. The curves of overall survival, cancer specific, disease-free and after SPT were similar in both groups. The SPT free survival was higher in the control group. In the multivariate analysis were identified as independent prognostic factors for survival, sex (women, RR 0.51, CI 0.30 - 0.88), age (older than 57 years, RR 1.73, CI 1.29 - 2.31), the primary tumor site (larynx, RR 0.60, CI 0.39 - 0.93), N stage (N2 and N3, RR 1.78, CI 1.26 - 2.51) and the clinical stage of primary tumor (III and IV, RR 2.75, CI 1.69 - 4.46). The independent variables related to the diagnosis and the occurrence of SPT were triple endoscopy (RR 1.93, 95% CI 1.02 - 3.65), the primary tumor treatment (surgery alone, RR 3.14, 95% CI 1.11 - 8.85) and follow-up (greater than 24 months, RR 3.69, 95% CI 1.19 - 11.47). CONCLUSION: There was no difference in the clinical stage of the SPT and overall survival, cancer specific, disease-free and post SPT between the triple endoscopy group and control group. As independent predictors for the diagnosis and the occurrence of SPT were treatment performed (just surgery), follow-up time (greater than 24 months) and triple endoscopy.

Keywords: 1.Neoplasms, multiple primary/diagnosis 2.Carcinoma, squamous cell/diagnosis 3.Head and neck neoplasms 4.Bronchoscopy 5.Endoscopy 6.Neoplasm staging 7.Survivorship (Public health) 8.Prognosis.

1 INTRODUÇÃO

Os carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço representam aproximadamente 3% de todas as neoplasias malignas e acometem diversas regiões anatômicas das vias aerodigestivas superiores (VADS)¹. Nos Estados Unidos da América (EUA) a estimativa de diagnósticos de casos novos de câncer da cavidade oral, faringe e laringe, em 2009, foi de 48.010 casos novos e 11.260 mortes¹. No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou para 2008 o diagnóstico de 466.730 casos novos de câncer, sendo 14.160 na cavidade oral².

A maioria dos pacientes tem o diagnóstico dos tumores realizado em estágio clínico (EC) avançado, fato que dificulta e encarece o tratamento, diminui as possibilidades de cura, aumenta o número e a magnitude das sequelas e piora a qualidade de vida^{3,4}. O tratamento desses pacientes depende de diversos fatores, entre os quais a experiência do serviço, a localização e o EC do tumor, as condições clínicas e a aceitação do paciente⁵⁻⁷.

Nos primeiros três anos após o tratamento, observa-se uma elevada incidência de recidivas, principalmente locais e regionais⁸⁻¹³. Depois do terceiro ano, o aparecimento de um segundo tumor primário (STP) torna-se uma causa importante de morbi-mortalidade¹⁴⁻¹⁷.

Pacientes com carcinomas primitivos das VADS apresentam um alto risco de desenvolver outros cânceres tanto simultaneamente quanto subsequentemente. A incidência de neoplasias primárias múltiplas nesses pacientes chega a 27%. A maioria desses carcinomas situa-se na cavidade oral, faringe, laringe, pulmões ou esôfago¹⁸⁻⁴¹. A razão mais evidente para essa especificidade topográfica é a exposição do epitélio escamoso desses órgãos aos mesmos agentes carcinogênicos, principalmente dos relacionados ao consumo de tabaco e de bebidas alcoólicas^{25,31,37,42}.

Nos últimos 20 anos o interesse por neoplasias primárias múltiplas em vias aerodigestivas superiores passou a ser considerado um grande problema, pois uma segunda neoplasia primitiva tornou-se a principal causa de morte nos pacientes tratados por neoplasias diagnosticadas precocemente¹⁵⁻¹⁷.

Com o seguimento rigoroso dos casos, utilizando rotineiramente a tríplice endoscopia (laringoscopia, endoscopia digestiva alta e broncoscopia) tem sido possível diagnosticar uma série de lesões precursoras de neoplasia e de tumores invasivos⁴³⁻⁴⁷. No entanto, a maioria dos relatos limita-se a descrever a frequência de diagnósticos, mas não os resultados do tratamento dessas lesões^{30,39,43-55}. Além disso, existem controvérsias em relação ao uso rotineiro da endoscopia tríplice na avaliação inicial de pacientes com neoplasias de VADS, não apenas quanto ao diagnóstico de STP, mas também quanto ao impacto na sobrevida desse grupo de pacientes⁵⁶⁻⁵⁹.

A dúvida, quanto ao real benefício da realização da tríplice endoscopia na avaliação inicial dos pacientes com carcinoma epidermóide de VADS, não só em relação à possibilidade de diagnosticar um STP, mas principalmente em melhorar a sobrevida, motivou-nos a realizar este estudo. Avaliando dois grupos de pacientes com carcinoma epidermoide de VADS (submetidos ou não à tríplice endoscopia), tratados numa mesma instituição, iremos comparar a incidência de STP, o estadiamento ao diagnóstico e as taxas de sobrevida.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

O objetivo deste estudo é avaliar a importância da tríplice endoscopia (nasofaringolaringoscopia, broncoscopia, endoscopia digestiva alta) para o diagnóstico de neoplasias primárias múltiplas e as diferenças no estadiamento e nas taxas de sobrevida de pacientes com carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço, tratados com intenção curativa, em uma única instituição terciária de um país em desenvolvimento.

2.2 Objetivos secundários

Caracterizar o perfil das neoplasias primárias múltiplas.

Analisar fatores de risco para neoplasias primárias múltiplas.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Segundo tumor primário

O primeiro a documentar a ocorrência de várias neoplasias simultâneas em um mesmo paciente foi Billroth* em 1860, citado por Warren e Gates⁶⁰.

Em 1932 Warren e Gates⁶⁰ realizam uma grande revisão de várias séries de casos de neoplasias primárias múltiplas e apresentam também 1.078 autópsias, onde identificaram 40 casos (3,7%) de tumores múltiplos. Nesse estudo os autores propuseram e utilizaram os seguintes critérios para a identificação de neoplasias primárias múltiplas: a confirmação diagnóstica de malignidade para os tumores, a distinção entre eles e a exclusão da possibilidade de um tumor ser metástase do outro.

Slaughter et al⁴² em 1953 propõem a teoria da “mucosa condenada” para explicar a elevada incidência de STP em carcinomas induzidos por fatores ambientais e introduzem o conceito de “campo de cancerização”

* Billroth, CAT: Chirurgische Klinik. Wien. Berlin 258, 1879.

devido à ocorrência de carcinomas epidermoides multicêntricos de cavidade oral.

Outros autores confirmam a existência de focos multicêntricos de displasia e de carcinoma *in situ* em pacientes com carcinomas da laringe⁶¹, faringe⁶² e traqueia ou brônquios⁶³⁻⁶⁶. Incze et al⁶⁷ verificam alterações epiteliais pré-malignas em epitélio macroscopicamente normal de pacientes com carcinomas epidermoides de vias aerodigestivas superiores.

Em estudo retrospectivo, Vikram et al.¹⁴ avaliam 114 pacientes tratados por carcinoma epidermoide EC III e IV de boca, faringe e laringe, identificando 16 (14,03%) casos de STP. Sete (44%) localizados no esôfago, seis (37,5%) no pulmão e três (18,5%) em outras localizações. A maioria das recidivas ocorreu nos primeiros dois anos, porém os STP foram diagnosticados a uma taxa aproximada de 6% ao ano, durante pelo menos os primeiros quatro anos.

Panosetti et al³² realizam revisão de 9.089 casos com tumores de VADS, identificando 855 casos (9,4%) de STP (42,1% sincrônicos e 57,9% metacrônicos). A metade dos diagnósticos de STP metacrônicos ocorreu em até 31 meses após o primeiro tumor. Aproximadamente 22% dos STP foram diagnosticados após cinco anos de seguimento. A sobrevida foi melhor nos casos de STP metacrônicos do que nos sincrônicos (55% e 18% em cinco anos, respectivamente). Em 49,4% dos casos em que foi diagnosticado um STP sincrônico, o tratamento do tumor primário precisou ser modificado. O prognóstico foi pior quando foi necessária mudança no tratamento do tumor

primário do que quando o tratamento planejado inicialmente foi realizado (8% e 28% de sobrevida em cinco anos, respectivamente).

Com o objetivo de avaliar fatores de risco clínicos e sócio-demográficos relacionados com a incidência de STP, Franco et al.²⁵ realizam estudo caso-controle com 85 casos de STP e 170 controles pareados pela localização do tumor primário. Na análise multivariada, as variáveis associadas ao desenvolvimento de STP metacrônico foram: tabagismo (RR 4,9; IC 95% 1,2 – 19,7), trabalhadores da indústria de metais (RR 6,2; IC 95% 2,2 – 123,5); tumores EC III e IV (RR 0,1; IC 95% 0,0 – 0,3) e tempo de seguimento entre 6 e 24 meses (RR 4,4; IC 95% 1,4 – 13,8) ou maior que 24 meses (RR 11,5; IC 95% 3,5 – 37,6).

Numa metanálise, Haughey et al.³⁰ revisam 24 estudos sobre STP em pacientes com câncer de VADS. A prevalência de STP foi de 14,2% em 40.287 pacientes incluídos. Os STP do trato aerodigestivo foram mais comuns quando os tumores primários eram da cavidade oral, orofaringe e hipofaringe. Tumores de outras localizações e de pulmão foram mais frequentes em paciente com tumor primário de laringe. Metade dos STP do trato aerodigestivo foi diagnosticada nos primeiros dois anos após o tratamento do tumor primário, já outros tumores foram frequentes após o quinto ano.

Coletando dados de nove Registros Populacionais de Câncer nos EUA, Day e Blot²⁹ avaliam os riscos de STP em 21.371 pacientes com diagnóstico de câncer de boca e faringe. A taxa de desenvolvimento de STP

foi de 3,7% ao ano. Os STP de boca, faringe e esôfago representaram 37%, os de cavidade nasal, laringe e pulmão 31% e o restante dos 34%, em ordem decrescente, trato digestivo inferior, próstata, vias urinárias, mama e trato genital feminino. O risco de STP nas VADS variou de 4,2 a 23 vezes mais [esôfago (RR 23,0; IC 95% 19,0 – 26,0), boca e faringe (RR 20,0; IC 95% 18,0 – 22,0), laringe (RR 6,8; IC 95% 5,5 – 8,4), cavidade nasal e seios paranasais (RR 4,9; IC 95% 2,0 – 10,1) e pulmão (RR 4,2; IC 95% 3,9 – 4,6)]. O risco elevado persistiu por mais de cinco anos após o diagnóstico do tumor primário e foi maior nos pacientes com 60 anos ou menos.

Em estudo retrospectivo, Jones et al³⁴ revisam os arquivos médicos de 3.436 pacientes com carcinoma epidermoide de VADS e identificou 274 casos (8,0%) que evoluíram com STP (37 sincrônicos, 13,5%). O diagnóstico do STP ocorreu entre menos de um mês e 372 meses (mediana de 36 meses). A maioria dos STP era localizada nas VADS (50%) e no pulmão (34%). Em 27 casos foi diagnosticado mais de um STP, sendo o local mais comum do terceiro tumor a cavidade oral, seguido da laringe e orofaringe. Os fatores relacionados ao diagnóstico de STP foram o sexo masculino, a idade menor do que 60 anos e os tumores primários iniciais (T1 e T2), sem metástases linfonodais (N0) e localizados na laringe ou cavidade oral. Na análise multivariada apenas os estádios T e N foram relacionados ao diagnóstico de STP. A sobrevida global em cinco anos foi de 49% nos grupos com e sem STP, contudo em 15 anos foi de 20% no grupo que evoluiu com STP e de 44% no grupo sem STP ($p=0,029$). A sobrevida em cinco anos após o diagnóstico do STP foi de 26% (31% para STP das VADS

e 8% para outras localizações). Na análise multivariada utilizando o método de regressão de Cox a presença ou ausência de STP não afetou a sobrevida. As variáveis relacionadas à pior sobrevida foram idade maior do que 60 anos, estádios T e N do tumor primário (T3 e T4 e N positivo) e a presença de STP fora das VADS.

Sturgis e Miller¹⁵, em artigo de revisão, concluem que o desenvolvimento de STP é a principal causa de falha no tratamento dos carcinomas epidermóides de VADS em estágio inicial e que o diagnóstico precoce é a única possibilidade de tratamento efetivo, "... buscado por vigilante, embora possivelmente fútil, seguimento a longo prazo". Na conclusão os autores expressam a dúvida ("fútil") se o seguimento a longo prazo é útil para proporcionar diagnósticos precoces.

León et al.²⁸ avaliam retrospectivamente a incidência de STP em 1.845 pacientes tratados por carcinoma de VADS. Um grupo de 302 (16%) evoluiu com STP. A taxa de incidência foi de 4% ao ano, constante durante o período de seguimento. A maioria dos STP era localizada nas VADS (40%), no pulmão (31%) e no esôfago (9%).

Di Martino et al.³³ analisam 120 pacientes que evoluíram com STP após tratamento por carcinoma de VADS. O diagnóstico do STP foi realizado após o quinto ano do tratamento do primeiro tumor, em 42% dos pacientes. A sobrevida em cinco anos pós-STP foi significativamente maior para os tumores metacrônicos (26,0%) do que para os sincrônicos (11,9%) ($p < 0,001$).

Avaliando retrospectivamente apenas pacientes com tumores iniciais da glote (Tis, T1 e T2) tratados com radioterapia, Lee et al¹⁷ evidenciam que a principal causa de morte nesse grupo foi a evolução com STP. Nos pacientes que evoluíram com STP, a sobrevida global em cinco anos foi de 68% contra 88% nos sem STP.

Franchin et al.¹⁶, também estudando pacientes com tumores iniciais de laringe, tratados com radioterapia exclusiva, concluem que o desenvolvimento de STP foi a principal causa de morte nesse grupo, principalmente naqueles pacientes que continuaram a fumar após o diagnóstico do tumor primário. A sobrevida global em 10 anos foi de 32% para os pacientes que evoluíram com STP e de 77% para os que não evoluíram.

Lin et al³¹, com o objetivo de identificar fatores preditivos de evolução com STP, avaliam retrospectivamente 1257 pacientes com tumores primários de cavidade oral e laringe. Em cinco anos 8% dos pacientes com tumor de laringe e 10% dos com tumor de cavidade oral evoluíram com STP. O uso do tabaco e álcool foram fatores preditivos independentes do desenvolvimento de STP (risco cinco e duas vezes maior respectivamente). Pacientes que não eram tabagistas ou etilistas tiveram sobrevida livre de segundo tumor primário em cinco anos maior do que os tabagistas e ou etilistas (98% e 90%, respectivamente; $p=0,01$). Pacientes com STP sincrônico tiveram pior sobrevida global em cinco anos do que aqueles com STP metacrônico (45% e 70%, respectivamente; $p=0,003$). A sobrevida

global em cinco anos foi melhor no grupo que evoluiu com STP nas VADS do que no pulmão (66% e 19% respectivamente; $p < 0,001$).

Para avaliar o risco de STP em pacientes com câncer de cabeça e pescoço, Chuang et al³⁶ realizam um estudo multicêntrico analisando 13 registros populacionais de câncer. Foram incluídos 99.257 pacientes com câncer de cabeça e pescoço, com uma contribuição de 489.855 pessoas/ano de seguimento. Durante o período de seguimento foram observados 10.826 casos de STP (10,9%). O sítio mais frequente de STP foi o pulmão, seguido pelas VADS e pelo esôfago. Quando o tumor primário foi diagnosticado em pacientes com menos de 56 anos, as taxas de incidência de STP nas VADS (14,9; IC 95% 13,6 – 16,3), esôfago (10,3; IC 95% 8,78 – 11,9) e pulmão (4,5; IC 95% 4,17 – 4,77) foram significativamente maiores do que quando o diagnóstico ocorreu em idades maiores. O risco de desenvolvimento de STP permaneceu elevado mesmo após 10 anos de seguimento, sendo o risco acumulado em 20 anos de 36%.

Rennemo et al³⁸ avaliam o impacto de um STP na sobrevida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço. Dos 2.063 pacientes incluídos no estudo, 351 (17%) evoluíram com STP. Dos STP, 208 (59%) eram localizados nas VADS. O tempo médio até o diagnóstico do STP foi de quatro anos, a uma taxa média anual de diagnósticos de 3,9%. A sobrevida global mediana dos pacientes que evoluíram com STP foi de seis anos e a dos que não evoluíram com STP foi de três anos ($p < 0,05$). Nos primeiros seis anos de seguimento a sobrevida específica por câncer foi melhor no grupo que evoluiu com STP (70%) do que no grupo sem STP (50%),

contudo, após seis anos de seguimento, o grupo com STP passou a ter pior sobrevida. A sobrevida em cinco anos após o diagnóstico do STP foi de 16% (mediana de 12 meses), sendo 90% das mortes em decorrência do STP. Nenhum paciente com STP de pulmão teve sobrevida maior do que cinco anos. Dos 13 pacientes com STP de esôfago, a maior sobrevida foi de 14 meses. As melhores sobrevidas (20% em cinco anos) foram encontradas em pacientes com STP das VADS e de outras localizações. Foi identificada uma correlação positiva entre a evolução com STP e EC I e II do tumor primário, idade menor do que 66 anos e tumor inicial de laringe ou cavidade oral.

González-García et al³⁵ avaliaram retrospectivamente a incidência de recidivas locais e de STP em 500 pacientes com carcinoma epidermoide de boca e orofaringe submetidos a tratamento cirúrgico com ou sem adjuvância. Durante o seguimento 28 pacientes (5,6%) evoluíram com STP e 95 (19%) com recorrência local. A sobrevida específica por câncer em cinco anos para todos os pacientes foi de 67,2%, porém, quando analisada apenas para os pacientes que evoluíram com STP ou com recidiva local, foi de 34,9%. Na análise univariada apenas a espessura do tumor primário (menor do que dois milímetros) foi associada ao desenvolvimento de STP, contudo, na multivariada, não foram identificados fatores preditivos de evolução com STP.

León et al³⁷ realizam um estudo caso-controle para avaliar a influência da persistência do consumo do tabaco e do álcool no risco de desenvolvimento de STP em pacientes tratados por carcinoma epidermoide de VADS. Foram incluídos 257 casos que desenvolveram STP após o

tratamento do tumor primário. Pareados por localização e EC do tumor primário, sexo, consumo prévio de tabaco e álcool, idade, condições gerais de saúde (índice de Karnofsky) e tratamento com outros 257 controles que não evoluíram com STP. Os dados sobre a persistência do consumo de tabaco e álcool foram coletados retrospectivamente. A localização mais frequente de STP foi o pulmão (137 casos), seguido das VADS (91 casos) e do esôfago (29 casos). O risco para o desenvolvimento de STP nos pacientes que continuaram fumando foi de 2,9 (IC 95% 1,8 – 4,1) e para os que continuaram a consumir álcool foi de 5,2 (IC 95% 3,3 – 7,9). Os autores concluem que há uma forte associação entre a continuidade do consumo de tabaco e álcool com o desenvolvimento de STP após o tratamento do tumor primário, sendo esse hábito responsável pelo desenvolvimento de 33% (IC 95% 26 – 37%) dos STP.

Para avaliar o risco de STP e o seu impacto na sobrevida em pacientes com tumores de cabeça e pescoço, Dedivitis et al⁴⁰ estudam retrospectivamente 232 pacientes. Foram identificados 26 pacientes com tumores primários múltiplos, sendo seis (23,1%) sincrônicos e 20 (76,9%) metacrônicos. Três pacientes evoluíram com um terceiro tumor primário. A maioria dos STP (69,2%) era localizada nas VADS e a sobrevida global em cinco anos foi de 47,04% para o grupo com tumores múltiplos e de 56,15% para o grupo sem.

Em estudo retrospectivo em que foram avaliadas a incidência, a localização, o tratamento dos STP e a sobrevida, Priante et al⁴¹ analisam 624 pacientes com carcinoma epidermoide de VADS. Durante o seguimento,

59 casos (9,4%) tiveram STP diagnosticado (quatro sincrônicos e 55 metacrônicos). A sobrevida livre de STP variou de dois a 191,3 meses (mediana, 42,5 meses). Em 20 casos (33,9%) o STP foi diagnosticado após o quinto ano de seguimento. O local mais acometido por STP foi a mucosa das VADS (49,1%), seguida pelo pulmão (22,0%) e pelo esôfago (11,9%). A melhor sobrevida pós STP foi dos casos de STP nas VADS (32,2% em cinco anos).

3.2 Tríplice endoscopia

No final da década de 70 e na década de 80, vários estudos discutem o uso da tríplice endoscopia no diagnóstico de STP em pacientes com câncer de VADS^{49-51,56,57}.

Para pesquisar STP sincrônicos, Gluckman³⁹ realizou tríplice endoscopia em 162 pacientes com câncer de VADS. Diagnosticou 15 casos de tumores sincrônicos (9,2%). Devido a essa elevada taxa de diagnósticos, o autor orienta a realização da tríplice endoscopia nesse grupo de pacientes.

Weaver et al⁵⁵ realizaram tríplice endoscopia em 124 pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço. Em 24 pacientes (20%) foi diagnosticado um STP (13% sincrônicos e 7% metacrônicos) em um período de dois anos. A maioria dos STP estava localizada nas VADS (15 casos), seguido pelo pulmão (seis casos) e pelo esôfago (três casos). Os autores

passaram a recomendar a avaliação semestral com a tríplice endoscopia nos pacientes com câncer de VADS.

McGuirt et al⁴⁹ avaliam prospectivamente 81 pacientes consecutivos com câncer de mucosa das VADS submetidos à tríplice endoscopia. Foram identificados 14 pacientes com tumores primários múltiplos (17,3%) (dois com três tumores). Em cinco casos o diagnóstico só foi possível pela realização da tríplice endoscopia, pois os pacientes eram assintomáticos ou tinham lesões não evidentes ao exame clínico ou à radiografia de tórax. A endoscopia digestiva alta diagnosticou seis tumores, a laringoscopia, cinco (dois na laringe e três na hipofaringe) e a broncoscopia, três (dois identificados previamente na radiografia simples de tórax). Em seis dos 14 pacientes, o tratamento do tumor primário foi modificado com o diagnóstico do segundo tumor. Com esses achados os autores recomendam a realização da tríplice endoscopia rotineiramente em pacientes com tumores de VADS.

Em estudo prospectivo multicêntrico, 384 pacientes foram avaliados por Leipzig et al⁵², quanto à realização de tríplice endoscopia. Foram diagnosticados 8,9% de STP, sendo 3,6% nas VADS, 3,3% no pulmão e 1,8% no esôfago. Em 58% dos casos a detecção do STP só foi possível pelo exame endoscópico. Os autores sugerem que a avaliação endoscópica é um procedimento seguro e rápido que acrescenta informações valiosas para o tratamento dos pacientes.

Parker e Hill⁵¹ analisam prospectivamente 208 pacientes com tumores de VADS. Os pacientes eram submetidos à tríple endoscopia, radiografia simples de tórax e radiografia contrastada do esôfago. Foram diagnosticados 15 (7,2%) STP nas VADS. Em quatro pacientes o STP foi diagnosticado apenas pelo exame endoscópico (três na hipofaringe e um endobrônquico). Todos os tumores de esôfago detectados pela endoscopia digestiva alta foram identificados também no exame contrastado do esôfago. Os autores sugerem que o uso rotineiro da endoscopia digestiva alta e da broncoscopia não são justificados, porém o exame endoscópico da hipofaringe deve ser realizado.

Shaha et al⁵⁶ realizam estudo quanto a custo-efetividade do uso rotineiro de tríple endoscopia, acompanhando 140 pacientes com tumor primário de VADS por um período de um a quatro anos. Foram evidenciados 18 STP (oito nas VADS, sete no pulmão e três no esôfago). Concluem que na ausência de sintomas a endoscopia e a broncoscopia têm custo elevado e benefício mínimo.

Davidson et al⁵⁸ realizam estudo prospectivo com 224 pacientes com câncer de VADS, sendo 154 casos novos e 70 já tratados com suspeita de recorrência ou de STP, submetidos a tríple endoscopia e a radiografia simples de tórax ou contrastada com bário. Nos 154 casos sem tratamento prévio, foram diagnosticados quatro tumores sincrônicos (2,6%), sendo dois no pulmão e dois nas VADS. Nenhum STP de esôfago foi diagnosticado nesse grupo. Além disso, desses quatro tumores, somente um foi detectado apenas pela avaliação endoscópica (um tumor de hipofaringe), nos outros o

diagnóstico foi possível pela radiografia tórax ou pelo exame físico. Nos 70 pacientes tratados previamente, a broncoscopia e a laringoscopia não detectaram nenhum STP, a endoscopia digestiva alta diagnosticou um tumor de esôfago e um de hipofaringe com extensão para o esôfago (2,9%) e a radiografia de tórax evidenciou uma metástase óssea em costela e um segundo tumor primário de pulmão. Os autores discutem o impacto dos diagnósticos de STP no prognóstico, a baixa taxa de diagnósticos e os custos do procedimento. Concluem que tríplice endoscopia não deve ser realizada rotineiramente nos pacientes com câncer de VADS.

Em nosso meio três estudos avaliam o uso da endoscopia digestiva alta com lugol no diagnóstico de STP do esôfago⁴³⁻⁴⁵.

Em estudo inicial, Tincani et al⁴³ avalia 60 pacientes com tumor primário de VADS. A endoscopia digestiva alta com lugol identificou lesões suspeitas em 33 pacientes (55%), sendo confirmados após biópsia cinco carcinomas epidermoides superficiais (8,3%) (três “in situ” e dois invasivos). Os autores consideram que em pacientes assintomáticos o diagnóstico de lesões iniciais apenas com a endoscopia digestiva alta é muito difícil. A associação do uso do lugol poderia facilitar essa detecção.

Posteriormente, em Tese de Livre Docência, Tincani⁴⁴ estuda o uso da endoscopia digestiva alta com lugol a 2% na avaliação inicial e no seguimento de 152 pacientes com tumores primários das VADS. Foram identificados 14 (9,2%) casos de carcinomas superficiais do esôfago (oito sincrônicos e seis metacrônicos). Nenhum dos óbitos no seguimento foi

devido ao tumor de esôfago. O autor conclui que o exame endoscópico com a coloração com lugol tem alta sensibilidade para o diagnóstico de tumores iniciais de esôfago, sendo útil na avaliação inicial e também no seguimento de pacientes com tumor de VADS.

Hashimoto et al⁴⁵ realiza endoscopia com lugol em 326 pacientes com tumores primários de VADS. A prevalência de câncer de esôfago e de neoplasia intraepitelial de alto grau foi de 7,36% (24 pacientes). A endoscopia sem o uso do lugol permitiu o diagnóstico de todas as lesões avançadas de esôfago, porém de apenas 55% das neoplasias intraepiteliais de alto grau foram diagnosticadas sem o uso do lugol.

Stoeckli et al⁵³ estudam retrospectivamente pacientes com carcinoma epidermoide de VADS submetidos à traqueoscopia rígida, endoscopia digestiva alta e faringolaringoscopia, na avaliação inicial, para o diagnóstico de STP. Foram incluídos 358 pacientes. A incidência de STP foi de 16,2%, sendo 6,4% tumores sincrônicos (diagnosticados na avaliação inicial) e 9,8% metacrônicos. Dos tumores sincrônicos, 60,9% eram das VADS. Apenas 3,1% dos STP sincrônicos eram assintomáticos e foram diagnosticados pela realização da tríplice endoscopia. Apesar da baixa incidência de STP diagnosticados pelo método, os autores ainda recomendam a realização da avaliação endoscópica na abordagem inicial para melhor avaliação do tumor primário e para treinamento dos residentes.

Hujala et al⁵⁴ estudam 203 pacientes com tumores de VADS, submetidos à tríplice endoscopia. Foram diagnosticados 27 STP (13,3%),

sendo oito sincrônicos (3,9%) na avaliação inicial e 19 metacrônicos (9,3%) durante o seguimento. Os autores recomendam o uso da tríplice endoscopia, que pode permitir o diagnóstico de lesões iniciais assintomáticas, que teriam melhor prognóstico.

Guardiola et al⁴⁸ revisam os resultados da avaliação inicial com tríplice endoscopia em 487 pacientes com carcinoma epidermoide de VADS, que tinham tomografia computadorizada e radiografia simples de tórax sem evidências de metástases ou de STP. Foram identificados STP invasivos de pulmão em cinco pacientes (1%) e de esôfago em 10 (2%). Além disso, nove lesões foram consideradas extensão regional do tumor primário para o esôfago e nove tumores “in situ” (quatro esofágicos e cinco traqueobrônquicos). A incidência de STP de esôfago foi significativamente maior quando o tumor primário era localizado na hipofaringe (9,2%) do que em outras regiões (boca, nenhum caso; orofaringe, 1,3% e laringe, 2%) ($p=0,002$). Com exceção de um caso com metástases a distância, todas as outras mortes dos pacientes com STP foram pela recorrência loco-regional dos tumores das VADS. A sobrevida mediana dos pacientes com STP de esôfago foi de 13 meses (de sete a 27 meses) e dos com STP de pulmão foi de 15 meses (de três a 26 meses). Os autores questionam o uso rotineiro da broncoscopia e da endoscopia digestiva alta na presença de tomografia de tórax normal. Porém sugerem manter o uso rotineiro da endoscopia digestiva alta em pacientes com tumor primário de hipofaringe.

Avaliando o uso da tríplice endoscopia e do exame clínico sob anestesia geral apenas em pacientes com tumores iniciais de língua oral (74

pacientes), Kerawala et al⁵⁹ identificam três alterações significativas (uma displasia severa em aritenóide e dois tumores de tonsila palatina classificados como T1). Os achados não tiveram influência no tratamento do tumor primário e os dois casos de STP poderiam ser evidenciados no exame físico e pela nasofibrosopia. Nesse grupo de pacientes os autores não recomendam a realização da tríplice endoscopia.

Comparando o uso da tomografia por emissão de pósitrons (PET/CT) com a tríplice endoscopia para o diagnóstico de STP simultâneos em pacientes com carcinoma epidermoide de VADS, Haerle et al⁶⁸ avaliaram 311 pacientes submetidos às duas modalidades de investigação. A tríplice endoscopia evidenciou 15 (4,8%) lesões suspeitas em 13 pacientes (dois pacientes com duas lesões cada), nove nas VADS, três no pulmão e três no esôfago. Das 15 lesões 14 foram confirmadas histologicamente com carcinoma epidermoide e uma tratava-se de displasia de baixo grau em esôfago proximal (um falso positivo). Já a PET/CT identificou 45 lesões suspeitas (14,5%) em 42 pacientes (três pacientes com duas lesões cada). Treze lesões suspeitas estavam localizadas nas VADS, 16 no pulmão, três no esôfago, 10 no cólon e reto, uma na tireoide, uma na pélvis e uma na mama. Das lesões suspeitas identificadas pela PET/CT, 32 em 31 pacientes estavam no campo de investigação da tríplice endoscopia e dessas 13 eram falsos positivos e 19 tiveram confirmação histológica de carcinoma epidermoide. Das outras 13 lesões suspeitas (em 11 pacientes) fora do campo da tríplice endoscopia, seis eram falsos positivos, quatro lesões pré-malignas em cólon e reto e três confirmadas (uma na mama, uma no cólon e

um caso de linfoma folicular de células B). A prevalência de STP diagnosticado pela tríplice endoscopia foi de 4,5% e pela PET/CT foi de 8,4%. Para os tumores localizados nas VADS, esôfago e pulmão, a PET/CT teve sensibilidade de 100%, especificidade de 95,7%, valor preditivo positivo de 59% e valor preditivo negativo de 100%. Já a tríplice endoscopia teve sensibilidade de 74%, especificidade de 99,7%, valor preditivo positivo de 93% e valor preditivo negativo de 98%. Devido ao elevado número de falsos positivos e aos custos da PET/CT, os autores não indicam o uso rotineiro da PET/CT. Sugerem que a tríplice endoscopia seja utilizada na avaliação inicial de pacientes com EC I e II. Já em pacientes com doença avançada (EC III e IV), recomendam a realização da PET/CT para pesquisa de metástases a distância e o estudo endoscópico apenas para a avaliação da extensão do tumor primário.

Kestihg et al⁴⁶ avaliaram retrospectivamente 570 pacientes com carcinoma epidermoide da boca submetidos à endoscopia digestiva alta na avaliação inicial. Foram identificados esofagite em 8,6% dos casos, hérnia de hiato em 7,9%, esôfago de Barret em 3%, metaplasia intestinal gástrica em 1,2% e metaplasia gástrica duodenal em 0,4%. Nenhum caso de câncer de esôfago ou estômago foi diagnosticado nessa série de casos.

Numa outra publicação, Kesting et al⁴⁷ apresentam os resultados da broncoscopia realizada na avaliação inicial dos mesmos 570 pacientes. Nove casos de câncer de pulmão (2%) e 166 casos de doença pulmonar obstrutiva crônica (29%) foram diagnosticados. O diagnóstico de STP de pulmão foi associado a tumores primários iniciais (EC I e II).

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo caso-controle retrospectivo, no qual foram comparados dois grupos de pacientes portadores de carcinoma epidermoide de VADS admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital A C Camargo. O primeiro grupo (Grupo tríplice endoscopia) constituído por pacientes submetidos à tríplice endoscopia (nasofaringolaringoscopia, broncoscopia, endoscopia digestiva alta) antes do início do tratamento. No outro grupo (Grupo controle) foram incluídos pacientes portadores de carcinomas de VADS admitidos para tratamento na mesma instituição que não foram submetidos à tríplice endoscopia.

O estudo foi avaliado e aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa do Hospital A C Camargo e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob os números 1058/08 e 0081/09, respectivamente.

4.1 Grupo tríplice endoscopia

No período de três de novembro de 1994 a 11 de setembro de 2000, 143 pacientes, admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital A C Camargo, foram selecionados para a realização de tríplice endoscopia (Projeto FAPESP número 93/3248/8). Esses pacientes também foram entrevistados e tiveram informações socio-demográficas, clínicas, anatomopatológicas e terapêuticas coletadas.

Os critérios de elegibilidade para inclusão dos casos do grupo tríplice endoscopia foram:

- pacientes com diagnóstico histologicamente confirmado de carcinoma epidermoide primitivo de boca (excluindo pele do lábio e glândulas salivares), faringe (excluindo nasofaringe) e laringe;
- pacientes não tratados previamente;
- pacientes assintomáticos para o STP;
- pacientes com condições clínicas para serem submetidos a tratamento com finalidade curativa por cirurgia e/ou radioterapia (índice de Karnofsky superior a 60);
- pacientes cativos de seguimento. Não foram incluídos pacientes sem residência fixa ou cujo domicílio se situava fora da Grande São Paulo;
- pacientes maiores que 18 anos.

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

- pacientes que procuraram o hospital somente para confirmação diagnóstica e/ou segunda opinião;
- pacientes portadores de outras neoplasias malignas diagnosticadas no passado;
- pacientes portadores de doenças graves (cardíacas, pulmonares, neurológicas, renais, sistêmicas) que impedissem a realização do tratamento considerado ideal e que eventualmente pudessem ter evolução desfavorável a curto prazo (presença de metástases a distância, tumores de estágio clínico IV irresssecáveis em pacientes com estado geral severamente comprometido).

Todos os pacientes foram examinados por um ou mais membros do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia. O exame loco-regional de rotina era consistido de:

- inspeção da face e do pescoço;
- rinoscopia anterior;
- oroscopia;
- laringoscopia indireta;
- palpação do pescoço.

Os dados descritos nos prontuários médicos foram sumarizados em formulário padronizado para digitação em computador. No que diz respeito à

localização, extensão e tipo macroscópico das lesões, utilizando-se de carimbos, os mesmos aspectos foram registrados graficamente.

Estudos radiográficos e tomográficos foram empregados para estadiamento segundo o julgamento clínico do médico assistente. Todos os pacientes foram submetidos à radiografia simples de tórax nas posições pósterio-anterior e em perfil para completar o estadiamento clínico.

4.1.1 Endoscopia Tríplice

Todos os pacientes foram submetidos à nasofaringolaringoscopia com laringoscópio flexível Olympus® modelo ENF T3, em regime ambulatorial, sob anestesia tópica. Os exames foram documentados fotograficamente, utilizando video-printer (Sony VP1200®). Nos casos de tumores da laringe ou da hipofaringe, realizou-se microlaringoscopia sob anestesia geral previamente ao tratamento cirúrgico.

Sob anestesia tópica e sedação, foram realizadas, em regime ambulatorial, a broncoscopia e a endoscopia digestiva alta com fibroscópios flexíveis Olympus® modelos BF1T30 e GIF XQ20, respectivamente.

4.2 Grupo controle

Para comparação com os pacientes submetidos à tríplice endoscopia, foram incluídos pacientes admitidos para tratamento no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A C Camargo, portadores de carcinoma epidermoide de VADS e que não foram submetidos à tríplice endoscopia, mas que preencheram os critérios de elegibilidade descritos acima. Esses pacientes foram admitidos no período de cinco de janeiro de 1988 a 29 de dezembro de 1999.

Os controles foram pareados aos casos submetidos à tríplice endoscopia por sexo, idade e localização, EC e tratamento da primeira neoplasia.

4.3 Estadiamento clínico e diagnóstico de neoplasia primária múltipla

Os prontuários médicos dos dois grupos foram revisados e os dados coletados em ficha própria. O EC do tumor primário e das neoplasias primárias múltiplas foi revisto com base nos dados registrados nos prontuários, segundo os critérios da versão de 2002 da *American Joint*

*Committee on Cancer (AJCC)*⁶⁹. Para o diagnóstico de neoplasia primária múltipla, utilizaram-se os critérios de Warren e Gates⁶⁰.

Quanto ao momento do diagnóstico do segundo tumor, as neoplasias primárias múltiplas foram classificadas em:

- simultâneas, diagnosticadas ao mesmo tempo (até a data do início do tratamento);
- sincrônicas, diagnosticadas com intervalo de até seis meses;
- metacrônicas, diagnosticadas após seis meses.

4.4 Seguimento dos pacientes

O seguimento dos pacientes após o tratamento inicial foi realizado de acordo com o estabelecido pelo protocolo interno do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A. C. Camargo⁷⁰:

- nos primeiros seis meses – retornos mensais ou bimestrais;
- seis meses ao final do primeiro ano – retornos bimestrais;
- segundo e terceiro anos – retornos trimestrais ou quadrimestrais;
- quarto e quinto anos – retornos semestrais;
- a partir do quinto ano – retornos anuais.

Nas consultas de retorno era realizada uma breve história direcionada para as queixas dos pacientes e exame físico loco-regional.

Anualmente era realizada radiografia simples do tórax nas posições postero-anterior e perfil e, nos pacientes submetidos à radioterapia cervical, dosagem do hormônio tireoestimulante e tiroxina livre. Quando o paciente apresentava queixas ou eram identificadas alterações no exame físico, outros exames direcionados poderiam ser realizados, dentre os quais ultrassonografia, cintilografia óssea, tomografia e/ou ressonância, endoscopia digestiva alta, broncoscopia, etc. Biópsias incisionais ou excisionais, assim como punção biópsia por agulha fina foram realizadas sempre que possível em lesões suspeitas de recidiva ou de STP.

4.5 Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o programa de SSPS 10.0 para Windows⁷¹.

Estatísticas descritivas de frequências absolutas e relativas foram utilizadas para descrever as variáveis categóricas. Medidas de tendência central (média e/ou mediana) foram utilizadas para descrever as variáveis quantitativas.

A comparação dos casos do grupo tríplice endoscopia com os casos do grupo controle e a verificação das associações entre as variáveis com a ocorrência de neoplasias primárias múltiplas nos dois grupos foram realizadas com o teste do qui-quadrado para as variáveis categóricas e os testes *t* de Student ou o U Mann-Whitney para as quantitativas.

O modelo de regressão logística foi utilizado para estimar os riscos relativos e seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% e para a obtenção dos fatores de risco independentes para a ocorrência e diagnóstico do STP.

A probabilidade de sobrevida para os dois grupos foi calculada pelo método de Kaplan-Meier⁷² e a comparação entre as curvas foi realizada pelo teste de *log-rank*. A sobrevida global e a sobrevida específica por câncer foram calculadas considerando-se o tempo, em meses, decorrido entre o tratamento inicial e a data do óbito ou da última informação objetiva, sendo que, na sobrevida global, óbito por qualquer causa e, na sobrevida específica por câncer, óbito pela primeira neoplasia ou pelo STP. Para o cálculo da sobrevida livre de doença, foi considerado o tempo, em meses, decorrido entre a data do tratamento inicial e o diagnóstico da recidiva ou do STP. Para a sobrevida livre de STP, foi considerado o tempo, em meses, decorrido entre o tratamento inicial e a data do diagnóstico da segunda neoplasia. Para a sobrevida pós-STP, foi considerado o tempo, em meses, decorrido entre a data do diagnóstico do STP e a data do óbito ou da última informação objetiva.

O método de regressão de Cox⁷³ foi utilizado para a obtenção dos fatores prognósticos independentes e para a estimativa do risco de óbito.

Em todos os testes estatísticos foram considerados significantes os valores de p menores ou iguais a 0,05.

5 RESULTADOS

5.1 Grupo tríplice endoscopia

Dos 142 pacientes previamente selecionados para a realização de tríplice endoscopia, sete foram excluídos. Em quatro casos, a localização do tumor primário impediu a realização da broncoscopia e/ou endoscopia digestiva alta. Em três casos, foi evidenciada metástase a distância no estadiamento inicial (duas pulmonares e uma óssea e pulmonar).

Nos 135 casos incluídos no grupo tríplice endoscopia, a idade variou de 33 a 82 anos (média de 58,3 e mediana de 59 anos). A maioria, 121 (89,6%), era do sexo masculino (Tabela 1).

As localizações dos tumores primários foram a boca (61 casos; 45,2%), a orofaringe (35 casos; 25,9%), a laringe (25 casos; 18,5%) e a hipofaringe (14 casos, 10,4%) (Tabela 2).

Em relação ao EC, 13 dos tumores primários (9,6%) foram classificados como EC I, por outro lado, 54 (40,0%) como EC IVa e 17 (12,6%) como IVb (Tabela 2).

As principais modalidades de tratamento do tumor primário foram a associação de cirurgia e radioterapia adjuvante em 64 casos (47,4%), cirurgia exclusiva em 30 casos (22,2%) e radioterapia exclusiva em 20 casos (14,8%) (Tabela 2).

5.2 Grupo controle e pareamento

Foram incluídos 135 controles pareados com o grupo tríplice endoscopia por sexo, idade e localização, estágio clínico e tratamento do tumor primário.

No grupo controle, a idade variou de 33 a 78 anos (média de 57,5 e mediana de 57 anos) (Tabela 1).

No grupo controle foram incluídos casos com maior escolaridade do que no grupo tríplice endoscopia ($p < 0,007$) (Tabela 1).

No grupo tríplice endoscopia (em que as informações foram colhidas prospectivamente), a história de ex-tabagismo e ex-etilismo foram mais frequentes ($p = 0,016$ e $< 0,001$, respectivamente) (Tabela 2).

História familiar de câncer também foi mais frequente no grupo endoscopia tríplice ($p = 0,049$) (Tabela 2).

O tempo para o início do tratamento foi significativamente maior no grupo tríplice endoscopia (média de 60,7 dias e mediana de 49 dias) do que no grupo controle (média 33,9 dias e mediana de 28 dias) ($p < 0,001$) (Tabela 2).

Tabela 1 – Características sócio-demográficas do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

Variável	Categoria	Tríplice endoscopia Número (%)	Controle Número (%)	<i>p</i>
Sexo	Masculino	121 (89,6)	121 (89,6)	>0,999***
	Feminino	14 (10,4)	14 (10,3)	
Idade (anos)	Mínima / Máxima	33 / 82	33 / 78	0,497****
	Média	58,3	57,5	
	Mediana	59	57	
Raça	Branca	112 (83,0)	112 (83,0)	>0,999***
	Não branca	23 (17,0)	23 (17,0)	
Estado Civil*	Solteiro	14 (10,4)	16 (12,0)	0,611***
	Casado	104 (77,0)	105 (79,0)	
	Separado / Viúvo	17 (12,6)	12 (9,0)	
Escolaridade**	Analfabeto	24 (18,0)	20 (15,0)	0,007***
	Primeiro	97 (73,0)	82 (61,7)	
	Segundo / Superior	12 (9,0)	31 (23,3)	

Legenda: * Informação não disponível em dois casos do grupo controle

** Informação não disponível em dois casos de cada grupo

*** Qui-quadrado

**** Teste *t*

Tabela 2 – Características clínicas do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

Variável	Categoria	Tríplice endoscopia Número (%)	Controle Número (%)	p
Tabagismo*	Não	6 (4,4)	10 (7,5)	0,016**
	Tabagista atual	99 (73,4)	110 (82,7)	
	Ex-tabagista	30 (22,2)	13 (9,8)	
Etilismo*	Não	7 (5,2)	41 (30,8)	<0,001**
	Etilismo atual	71 (52,6)	77 (57,9)	
	Ex-etilista	57 (42,2)	15 (11,3)	
História familiar de câncer*	Sim	54 (40,0)	38 (28,6)	0,049**
	Não	81 (60,0)	95 (71,4)	
Local tumor primário	Boca	61 (45,2)	60 (44,4)	0,994**
	Orofaringe	35 (25,9)	36 (26,7)	
	Laringe	25 (18,5)	24 (17,8)	
	Hipofaringe	14 (10,4)	15 (11,1)	
Estádio clínico do tumor primário	I	13 (9,6)	11 (8,1)	0,915**
	II	14 (10,4)	17 (12,6)	
	III	37 (27,4)	32 (23,7)	
	IVa	54 (40,0)	58 (43,0)	
	IVb	17 (12,6)	17 (12,6)	
Tempo para início do tratamento (dias)	Mínima / Máxima	1 / 327	1 / 232	<0,001***
	Média	60,7	33,9	
	Mediana	49	28	
Tratamento	Cirurgia	30 (22,2)	31 (23,0)	0,759**
	RT ^a	20 (14,8)	23 (17,0)	
	Cirurgia e RT	64 (47,4)	62 (45,9)	
	RT e QT ^b	5 (3,7)	8 (5,9)	
	Cirurgia, RT e QT	16 (11,9)	11 (8,2)	

Legenda: * Informação não disponível em dois casos do grupo controle

** Qui-quadrado

*** Mann-Whitney

^a RT: Radioterapia

^b QT: Quimioterapia

5.3 Diagnóstico de segundo tumor primário no grupo tríplice endoscopia

Num período de seguimento que variou de menos de um mês a 155 meses (média de 50 meses e mediana de 24 meses), 34 casos (25,2%) evoluíram com STP, sendo 16 casos (47,1%) diagnosticados na avaliação inicial e um (2,9%) durante o tratamento cirúrgico do tumor primário (tumores simultâneos).

A nasofaringolaringoscopia permitiu o diagnóstico de três STP (dois na hipofaringe com tumores primários no soalho da boca e um na laringe com tumor primário na base da língua) (Tabelas 3 e 4 e Quadro 1). Uma taxa de 2,2 diagnósticos de STP por 100 exames realizados.

Com a broncoscopia foram realizados dois diagnósticos de STP, sendo apenas um de STP de pulmão (tumor primário da tonsila palatina). O outro STP era localizado na hipofaringe, classificado como T1, com quatro milímetros, não identificado na nasofaringolaringoscopia (tumor primário de área retromolar) (Tabelas 3 e 4 e Quadro 1). A broncoscopia teve uma taxa de 1,47 diagnósticos de STP por 100 exames realizados.

A endoscopia digestiva alta identificou seis STP, sendo cinco no esôfago (dois tumores primários no palato mole, um no soalho da boca, um na laringe e um na hipofaringe) e um no estômago (tumor primário da tonsila

palatina) (Tabelas 3 e 4 e Quadro 1). A taxa de diagnósticos de STP pela endoscopia digestiva alta foi de 4,44 por 100 exames realizados.

Assim, com o uso da tríplice endoscopia (nasofaringolaringoscopia, broncoscopia, endoscopia digestiva alta), foram diagnosticados 11 STP, 8,15 diagnósticos por 100 trílices endoscopias realizadas.

Dos 11 casos que tiveram um STP diagnosticado pela tríplice endoscopia, nove tiveram os tumores primários classificados como EC IV (um deles IVb). Quanto à evolução dos casos, apenas um (tumor primário de soalho de boca, EC III e STP de hipofaringe, EC I) encontrava-se vivo após 60 meses de seguimento. Um segundo caso (tumor primário de soalho de boca, EC IVa e STP de esôfago, EC não classificado) morreu após 110 meses de seguimento por broncopneumonia, sem evidência de tumor em atividade. Outros nove casos morreram devido ao câncer (Quadro 1).

O exame físico loco-regional permitiu ainda o diagnóstico de cinco STP, sendo três na orofaringe (um tumor primário na hipofaringe, um no soalho da boca e um na borda lateral da língua) e dois na boca (um tumor primário na hipofaringe e um na laringe) (Tabelas 3 e 4). O diagnóstico de STP ocorreu em 3,68 de cada 100 exames loco-regionais realizados.

Ocorreu um caso de diagnóstico de STP de tireoide identificado no intra-operatório de laringectomia supraglótica em um paciente do sexo masculino de 62 anos (Tabelas 3 e 4). O diagnóstico histológico de carcinoma papilífero da tireoide foi confirmado por biópsia de congelação,

sendo realizada tireoidectomia total. O tumor foi classificado como T2N0M0, estágio clínico II.

Quadro 1 – Descrição dos casos que tiveram o segundo tumor primário diagnosticado pela tríplice endoscopia.

Exame	Idade (anos) / sexo	Primeiro tumor (localização, estágio clínico, tratamento)	STP ^a (localização, estágio clínico, tratamento)	Evolução
Nasofibrolaringoscopia	51 / Masculino	Soalho da boca, T3N2b, IVa, Cirurgia + RT ^b	Hipofaringe, T4N2bM0, IVa, Cirurgia + RT	SG ^c 30 meses. Recidiva local do primário
Nasofibrolaringoscopia	49 / Masculino	Soalho da boca, T3N0, III, Cirurgia	Hipofaringe, T1N0M0, I, Cirurgia	Recidiva local após 30 meses, tratada com RT + QT ^d . Vivo sem doença após 60 meses
Nasofibrolaringoscopia	61 / Masculino	Base da língua, T3N2c, IVa, Cirurgia + RT + QT	Laringe, T1N2cM0, IVa, Cirurgia + RT + QT	SG 5 meses. Morte por terceiro tumor primário em esôfago cervical
Broncoscopia	60 / Masculino	Tonsila palatina, T3N3, IVb, RT+QT	Pulmão, TxNxM0, -, RT+QT	SG 2 meses. Doença residual pós-RT + QT
Broncoscopia	61 / Masculino	Área retromolar, T4N2b, IVa, Cirurgia + RT	Hipofaringe, T1N2bM0, I, RT	SG 15 meses. Recidiva na cicatriz do peitoral e pulmonar do primário
Endoscopia digestiva alta	71 / Masculino	Palato mole, T2N2a, IVa, RT	Esôfago, T1sN0M0, -, RT	SG 11 meses. Doença residual pós-RT
Endoscopia digestiva alta	74 / Feminino	Palato mole, T4N2a, IVa, RT	Esôfago, T4NxM0, -, RT	SG 4 meses. Doença residual pós-RT
Endoscopia digestiva alta	53 / Masculino	Soalho da boca, T4N1, IVa, Cirurgia + RT	Esôfago, TxN0M0, -, RT	SG 110 meses. Morte por broncopneumonia
Endoscopia digestiva alta	55 / Masculino	Laringe, T2N2c, IVa, Cirurgia + RT	Esôfago, T1sN0M0, 0, RT	SG 25 meses. Recidiva pulmonar e óssea do primário
Endoscopia digestiva alta	54 / Masculino	Hipofaringe, T4N1, IVa, Cirurgia + RT + QT	Esôfago, T1N0M0, I, Cirurgia + RT + QT	SG 22 meses Recidiva pulmonar e óssea do primário
Endoscopia digestiva alta	63 / Masculino	Tonsila palatina, T2N0, II, Cirurgia + RT	Estômago, T3N1M0, IIIa, Cirurgia	SG 16 meses. Morto por terceiro tumor primário em tonsila palatina contralateral

Legenda: - Informação não disponível

^a STP: Segundo tumor primário

^b RT: Radioterapia

^c SG: Sobrevida global

^d QT: Quimioterapia

Em outros 17 casos do grupo tríplice endoscopia, o diagnóstico de STP ocorreu após seis meses de seguimento (tumores metacrônicos), variando de nove a 125 meses (Tabela 3). A localização mais frequente foi a mucosa das VADS em nove casos (três na orofaringe, dois nos seios paranasais, dois na boca, um na laringe e um na hipofaringe), seguido pelo esôfago e pulmão, com dois casos cada. Foram diagnosticados também um tumor hepático, um de bexiga, um de cólon e uma leucemia (Tabela 4).

Nenhum caso foi classificado como sincrônico.

5.3.1 Influência do diagnóstico do segundo tumor no tratamento do tumor primário

Dos 11 casos em que foi diagnosticado um STP pela tríplice endoscopia, oito não tiveram alteração no tratamento do tumor primário. Em cinco o planejamento terapêutico do STP foi acrescentado à conduta inicial. Foram eles três casos diagnosticados pela nasofibrolaringoscopia, um caso do tumor de tonsila palatina com STP de pulmão e um caso do tumor primário de tonsila palatina com STP de estômago. Nos outros três casos o resultado da biópsia confirmando o STP só foi obtido após a cirurgia do tumor primário (um STP de hipofaringe e dois de esôfago). Esses três casos

tiveram os STP tratados com radioterapia. Dois deles morreram em decorrência de recidiva do tumor primário (um deles por recidiva na cicatriz da área doadora do retalho miocutâneo peitoral maior e pulmonar e o outro por recidiva pulmonar e óssea). O terceiro caso teve controle dos dois tumores, falecendo após 110 meses de seguimento por broncopneumonia.

Um caso (tumor primário de palato mole e STP de esôfago) recusou o tratamento cirúrgico proposto para os dois tumores, sendo tratado com radioterapia exclusiva.

O tratamento do tumor primário foi mudado devido ao diagnóstico do STP em dois casos (18,2%). Em um deles, com tumor primário de palato mole e STP de esôfago estadiado com T4, foi optado por tratamento radioterápico exclusivo. No outro caso, com tumor primário de hipofaringe e STP de esôfago, a conduta cirúrgica foi mantida, porém a ressecção ampliada para uma faringolaringoesofagectomia.

5.4 Diagnóstico de segundo tumor primário no grupo controle

No grupo controle o seguimento variou de menos de um mês a 238 meses (média de 51,1 meses e mediana de 22 meses). Nesse período foram identificados 20 casos (14,7%) de STP.

Apenas um caso (5,0%) foi classificado como tumor simultâneo, por outro lado, 19 (95,0%) foram classificados como metacrônicos, diagnosticados entre sete a 159 meses após o tumor primário. Nenhum caso foi classificado como sincrônico.

O diagnóstico do tumor simultâneo foi realizado no intra-operatório de uma faringolaringoesofagectomia por um tumor primário de hipofaringe (Tabelas 3 e 4). Após a ressecção da peça cirúrgica, foi identificado um segundo tumor em esôfago torácico, carcinoma epidermóide, classificado com T1N0M0, estágio clínico I.

Nos 19 casos em que o STP foi classificado como metacrônico, o diagnóstico foi realizado no seguimento dos pacientes, após o término do tratamento inicial (Tabela 3). Nesse grupo, o local mais comum de STP também foi a mucosa das VADS em 11 casos (quatro na orofaringe, três na cavidade oral, dois na hipofaringe, um na laringe e um no lábio), seguido do esôfago em quatro casos, pulmão três em casos e um em sistema nervoso central (Tabela 4).

Tabela 3 - Distribuição dos casos de acordo com a forma da realização do diagnóstico do segundo tumor primário.

Diagnóstico do segundo tumor	Tríplice endoscopia	Controle
	Número (%)	Número (%)
Exame físico	5 (14,7)	
Nasofibrolaringoscopia	3 (8,8)	
Endoscopia digestiva alta	6 (17,6)	
Broncoscopia	2 (5,9)	
Tardio	17 (50,0)	19 (95,0)
Intra-operatório	1 (2,9)	1 (5,0)
Total	34 (100,0)	20 (100,0)

Tabela 4 - Distribuição dos casos de acordo com a localização do segundo tumor primário.

Localização	Tríplice endoscopia	Controle
	Número (%)	Número (%)
Esôfago	7 (20,6)	5 (25,0)
Orofaringe	6 (17,7)	4 (20,0)
Cavidade oral	4 (11,8)	3 (15,0)
Hipofaringe	4 (11,8)	2 (10,0)
Pulmão	3 (8,9)	3 (15,0)
Laringe	2 (5,9)	1 (5,0)
Seios paranasais / Cavidade nasal	2 (5,9)	
Estômago	1 (2,9)	
Tireoide	1 (2,9)	
Leucemia	1 (2,9)	
Bexiga	1 (2,9)	
Fígado	1 (2,9)	
Cólon	1 (2,9)	
Sistema nervoso central		1 (5,0)

Lábio		1 (5,0)
Total	34 (100,0)	20 (100,0)

5.5 Comparação de diagnósticos de segundo tumor primário entre os grupos tríplice endoscopia e controle

A tabela 5 mostra a comparação entre os diagnósticos de STP nos dois grupos.

O tempo de seguimento dos casos foi semelhante nos grupos estudados ($p=0,864$). No grupo tríplice endoscopia ocorreram mais diagnósticos de STP, 34 (25,2%), do que no grupo controle, 20 (14,8%) ($p=0,033$).

No grupo tríplice endoscopia, 50,0% dos STP foram simultâneos, por outro lado no grupo controle apenas 5,0% (um caso) foi classificado como simultâneo ($p<0,001$).

Em relação à localização dos STP, não ocorreu diferença significativa entre os dois grupos. A maioria dos STP ocorreu na mucosa das VADS, tanto no grupo tríplice endoscopia (52,9%) quanto no grupo controle (55,0%).

Tabela 5 – Comparação entre os diagnósticos de segundos tumores primários no grupo tríplice endoscopia e no grupo controle.

Variável	Categoria	Tríplice endoscopia	Controle	p
		Número (%)	Número (%)	
Tempo de seguimento (meses)	Mínima / Máxima	0/155	0/238	0,864*
	Média	50,0	51,1	
	Mediana	24	22	
Segundo tumor	Sim	34 (25,2)	20 (14,8)	0,033**
	Não	101 (74,8)	115 (85,2)	
Tipo de segundo tumor	Simultâneo	17 (50,0)	1 (5,0)	<0,001**
	Metacrônico	17 (50,0)	19 (95,0)	
Localização do segundo tumor	VADS ^a	18 (52,9)	11 (55,0)	0,370**
	Esôfago / Pulmão	10 (29,4)	8 (40,0)	
	Outros	6 (17,7)	1 (5,0)	

Legenda: * Mann-Whitney

** Qui-quadrado

^a VADS: Vias aerodigestivas superiores

5.6 Casos com múltiplos tumores primários

Em cinco casos do grupo endoscopia e em dois casos do grupo controle, foram diagnosticados mais de dois tumores primários (Quadro 2).

Desses sete casos, seis morreram em consequência dos múltiplos tumores e apenas um continuava vivo (terceiro tumor de próstata tratado com cirurgia) sem evidência de doença após sete anos e oito meses do

tratamento do terceiro tumor.

Quadro 2 – Descrição dos casos que evoluíram com mais de dois tumores primários.

Grupo	Idade (anos)	Primeiro tumor (localização, estágio clínico, tratamento)	Tempo até o STP ^a (meses)	STP (localização, estágio clínico, tratamento)	Tempo até o TTP ^b (meses)	TTP (localização, estágio clínico, tratamento)	Situação clínica
Endoscopia	55	Tonsila palatina, II, RT ^c	30	Laringe, IVa, Cirurgia + RT	25	Soalho boca, I, Cirurgia	Morte pelo STP
Endoscopia	71	Tonsila palatina, IVa, Cirurgia + RT	69	Cavidade nasal, III, Cirurgia	27	Pulmão, IV (metástase em baço), suporte	Morto pelo TTP
Endoscopia	53	Língua, II, Cirurgia	44	Orofaringe, IV, Cirurgia + RT	67	Pulmão, IV (metástase em osso e pulmão), RT	Morto pelo TTP *
Endoscopia	63	Tonsila palatina, II, Cirurgia + RT	0	Estômago, IIIa, Cirurgia	16	Tonsila palatina (contralateral), III, não tratado	Morto pelo TTP
Endoscopia	61	Base da língua, IVa, Cirurgia + RT + QT ^d	0	Laringe, IVa, Cirurgia + RT + QT	5	Esôfago, -, suporte	Morto pelo TTP
Controle	61	Laringe, IV, Cirurgia	63	Orofaringe, III, Cirurgia + RT	13	Próstata, IV (metástase em osso), hormônio	Morto pelo TTP
Controle	44	Soalho boca, I, Cirurgia	31	Língua, I, Cirurgia	98	Próstata, II, cirurgia	Vivo sem doença

Legenda: * Após dois meses, diagnóstico de quarto tumor primário de boca, estágio clínico II, não tratado

- Informação não disponível

^a STP: Segundo tumor primário

^b TTP: Terceiro tumor primário

^c RT: Radioterapia

^d

QT:

Quimioterapia

5.7 Comparação do estágio clínico dos segundos tumores primários entre os grupos tríplice endoscopia e controle

Com as informações registradas nos prontuários, foi possível agrupar por estágio clínico 27 STP do grupo tríplice endoscopia (79,4%) e 19 do grupo controle (95,0%) (Tabela 6).

No grupo tríplice endoscopia, quatro tumores foram classificados com “in situ”, dentre os quais três diagnosticados na avaliação inicial, sendo dois tumores de esôfago (diagnóstico pela endoscopia) e um de boca (diagnóstico pelo exame físico). O quarto tumor “in situ”, localizado na bexiga foi diagnosticado após 29 meses de seguimento devido à queixa de hematúria do paciente. Apenas o paciente com diagnóstico de STP da bexiga continuava vivo após 129 meses de seguimento. Os outros três pacientes morreram em consequência do tumor primário. (um por metástase pulmonar, um óssea e pulmonar e um terceiro com tumor de orofaringe não controlado pelo tratamento radioterápico instituído). No grupo controle nenhum STP foi classificado como “in situ”.

Quando agrupados, os STP classificados como EC 0, I e II e como III e IV, não foi identificada diferença significativa entre o estadiamento do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle ($p=0,685$) (Tabela 7).

Tabela 6 – Estadiamento clínico dos segundos tumores primários.

Variável	Categoria	Tríplice endoscopia Número (%)	Controle Número (%)
Estádio T^a	T <i>is</i> ^b	4 (11,8)	0 (0,0)
	T1	6 (17,7)	8 (40,0)
	T2	7 (20,6)	3 (15,0)
	T3	5 (14,7)	2 (10,0)
	T4	7 (20,6)	6 (30,0)
	Tx	5 (14,7)	1 (5,0)
Estádio N^c	N0	19 (55,9)	15 (75,0)
	N1	4 (11,8)	2 (10,0)
	N2A	1 (2,9)	1 (5,0)
	N2B	3 (8,8)	1 (5,0)
	N2C	1 (2,9)	0 (0,0)
	Nx	6 (17,7)	1 (5,0)
Estádio M^d	M0	33(97,1)	19 (95,0)
	M1	1 (2,9)	1 (5,0)
Estádio Clínico	0	4 (11,8)	0 (0,0)
	I	6 (17,7)	9 (45,0)
	II	4 (11,8)	2 (10,0)
	III	4 (11,8)	2 (10,0)
	IV	9 (26,4)	6 (30,0)
	Ignorado	7 (20,6)	1 (5,0)

Legenda: ^a T: Tumor

^b *is*: *in situ*

^c N: Linfonodo

d

M:

Metástase

Tabela 7 – Comparação entre o estadiamento clínico dos segundos tumores primários do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

Variável	Categoria	Tríplice endoscopia	Controle	<i>p</i> *
		Número (%)	Número (%)	
Estádio clínico	0, I e II	14 (51,9)	11 (57,9)	0,685
	III e IV	13 (48,1)	8 (42,1)	

Legenda: * Qui-quadrado

5.8 Situação clínica dos casos dos grupos tríplice endoscopia e controle

Quanto à situação clínica dos pacientes na data da última informação objetiva, 30 casos do grupo tríplice endoscopia (22,2%) e 33 controles (24,5%) estavam vivos sem evidências de doença. Por outro lado, 73 casos do grupo tríplice endoscopia (54,1%) e 67 controles (49,6%) haviam morrido em consequência do primeiro tumor. Seis casos do grupo controle (4,4%) foram perdidos de seguimento (Tabela 8).

Ocorreram cinco óbitos (3,7%) por complicações pós-operatórias em cada grupo (Quadro 3).

Tabela 8 – Distribuição dos casos do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle de acordo com a situação clínica, na data da última informação.

Variável	Categoria	Tríplice endoscopia	Controle
		Número (%)	Número (%)
Situação clínica	Vivo sem doença	30 (22,1)	33 (24,3)
	Vivo com doença	0	1 (0,7)
	Morto sem outras informações	2 (1,5)	5 (3,7)
	Morte pelo primeiro tumor	73 (53,7)	68 (50,0)
	<i>Complicação pós-operatória</i>	5 (3,7)	5 (3,7)
	Morte por outras causas	16 (11,8)	12 (8,8)
	Perdido de vista	0	6 (4,4)
	Morto pelo segundo tumor	15 (11,0)	11 (8,1)

Quadro 3 – Descrição dos casos que morreram por complicação pós-operatória.

Grupo	Idade (anos) / sexo	Primeiro tumor (localização, estágio clínico)	Evolução
Endoscopia	80 / Feminino	Rebordo gengival inferior, T4N0, IVa	Morte no 3º PO ^a por tromboembolismo pulmonar
Endoscopia	67 / Masculino	Língua, T3N0, III	Morte no 24º PO por choque cardiogênico refratário
Endoscopia	73 / Masculino	Língua, T3N0, III	Morte no 42º PO por complicações locais (infecção e fístula)
Endoscopia	66 / Feminino	Hipofaringe, T4N0, IVa	Morte no 66º PO por complicações locais (fístula)
Endoscopia	47 / Masculino	Hipofaringe, T4N3, IVa	RT ^b e QT ^c pré-operatórias. Morte no 30º PO por sangramento
Controle	50 / Masculino	Hipofaringe, T4N2a, IVa	Morte no 15º PO por sangramento
Controle	63 / Feminino	Língua, T4N2b, IVa	Morte no 6º PO por sangramento
Controle	57 / Masculino	Soalho da boca, T4N2b, IVa	Morte no 11º PO por sangramento
Controle*	52 / Masculino	Hipofaringe, T4N0, IVa	Morte no 75º PO por complicações locais (necrose de retalho, fístula e infecção)
Controle	63 / Masculino	Área retromolar, T4N2c, IVa	RT pré-operatória. Morte no 62º PO por sangramento

Legenda: * Segundo tumor primário de esôfago diagnosticado no intra-operatório de faringolaringoesofagectomia.

^a PO: Pós-operatório

^b RT: Radioterapia

^c QT: Quimioterapia

5.9 Análises de sobrevida

O período de seguimento do grupo tríplice endoscopia variou de menos de um mês a 155 meses (média de 50 meses e mediana de 24 meses) e o do grupo controle variou de menos de um mês a 238 meses (média de 51,1 meses e mediana de 22 meses), sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,864$).

Para o grupo tríplice endoscopia a sobrevida global em cinco anos foi de 36,3% (mediana de 24 meses) e para o controle foi de 35,2% (mediana de 23 meses), não ocorrendo diferença significativa na sobrevida global entre os dois grupos ($p=0,573$) (Figura 1).

Figura 1 - Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

Também não ocorreu diferença significativa na sobrevida específica por câncer nos dois grupos ($p=0,537$). No grupo tríplice endoscopia a sobrevida específica por câncer em cinco anos foi de 41,8% (mediana de 30 meses) e no grupo controle foi de 42,7% (mediana de 29 meses) (Figura 2).

Figura 2 - Curvas de sobrevida específica por câncer do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 30,8% (mediana de 17 meses) no grupo tríplice endoscopia e de 37,5% (mediana de 10 meses) no grupo controle ($p=0,510$) (Figura 3).

Figura 3 - Curvas de sobrevida livre de doença do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

No grupo tríplice endoscopia, a sobrevida livre de STP variou de menos de um mês a 125 meses. Em 17 dos casos (50,0%) o diagnóstico do

STP foi realizado no primeiro mês de seguimento. Já no grupo controle, a sobrevida livre de STP variou de menos de um mês a 159 meses. Apenas um caso (5,0%) foi diagnosticado no primeiro mês de seguimento (diagnóstico de um tumor de esôfago, realizado no intra-operatório, após a realização de uma faringolaringoesofagectomia com transposição gástrica devido a um tumor de hipofaringe). Ocorreu diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,025$) (Figura 4)

Figura 4 - Frequência cumulativa de diagnósticos de segundo tumor primário em relação ao período de seguimento no grupo tríplice endoscopia e no grupo controle.

Não ocorreu diferença significativa na sobrevida pós-STP entre os dois grupos ($p=0,944$). No grupo tríplice endoscopia, a sobrevida pós-STP em cinco anos foi de 22,0% (mediana de 17,0 meses) e no grupo controle foi de 22,5% (mediana de 11,0 meses) (Figura 5).

Figura 5 – Curvas de sobrevida pós-segundo tumor primário do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle.

A sobrevida global para pacientes que tiveram STP simultâneos foi menor do que para aqueles com tumores metacrônicos (27,8% em cinco anos, com mediana de 16 meses e 63,9% em cinco anos, com mediana de 79 meses, respectivamente) ($p < 0,001$) (Figura 6). Porém não ocorreu diferença significativa nos dois grupos quando a sobrevida foi calculada após o diagnóstico do STP. Para os tumores simultâneos à sobrevida em cinco anos pós-STP, foi de 27,8% (mediana de 16 meses) e para os metacrônicos foi de 18,7% (mediana de 11 meses) ($p = 0,839$) (Figura 7).

Figura 6 – Curvas de sobrevida global dos pacientes com segundos tumores primários simultâneos e metacrônicos.

Figura 7 – Curvas de sobrevivência pós-segundo tumor primário dos pacientes com segundos tumores primários simultâneos e metacrônicos.

Quando comparados, o grupo triplice endoscopia e o controle, de acordo com o tempo para o início do tratamento do tumor primário, não foi identificada diferença na sobrevivência global em cinco anos (Figuras 8 e 9).

Quando o início do tratamento do tumor primário ocorreu em até 30 dias da avaliação inicial do paciente, a sobrevivência global em cinco anos para

o grupo tríplice endoscopia foi de 42,3% (mediana 30 meses) e para o grupo controle foi de 43,0% (mediana de 28 meses) ($p=0,787$) (Figura 8).

Figura 8 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tratamento do tumor primário foi iniciado em até 30 dias da avaliação inicial.

Nos casos em que o tempo para o início do tratamento do tumor primário foi maior do que 30 dias, a sobrevida global em cinco anos foi de 34,9% (mediana de 22 meses) para o grupo tríplice endoscopia e de 26,5% (mediana de 22 meses) para o grupo controle ($p=0,903$) (Figura 9).

Figura 9 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tratamento do tumor primário foi iniciado após 30 dias da avaliação inicial.

Na tentativa de identificar subgrupos nos quais a tríplice endoscopia estivesse relacionada à melhor sobrevida, estratificamos os grupos por localização e EC do tumor primário (Figuras 10 a 15).

Quanto à localização do tumor primário, não foi identificada diferença significativa na sobrevida global em cinco anos, entre os dois grupos. Nos tumores primários localizados na boca, a sobrevida global em cinco anos foi de 36,1% (mediana de 24 meses) para o grupo tríplice endoscopia e de 37,7% (mediana de 30 meses) para o grupo controle ($p=0,535$) (Figura 10). Para os tumores primários da orofaringe, foi de 40,0% (mediana de 18 meses) para o grupo tríplice endoscopia e de 26,3% (mediana de 17 meses) para o grupo controle ($p=0,756$) (Figura 11). Quando localizados na laringe, foi de 44,0% (mediana de 36 meses) para o grupo tríplice endoscopia e de 50,0% (mediana de 51 meses) para o grupo controle ($p=0,525$) (Figura 12). Finalmente, nos tumores primários da hipofaringe, a sobrevida global em cinco anos foi de apenas 14,3% (mediana de 17 meses) para o grupo tríplice endoscopia e de 21,7% (mediana de 17 meses) para o grupo controle ($p=0,710$) (Figura 13).

Figura 10 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na boca.

Figura 11 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na orofaringe.

Figura 12 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na laringe.

Figura 13 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos em que o tumor primário era localizado na hipofaringe.

Na análise por EC, também não foi observada diferença significativa na sobrevida dos dois grupos. Os casos classificados como EC I e II do grupo tríplice endoscopia tiveram sobrevida global em cinco anos 77,8% (mediana de 126 meses) e do grupo controle 73,7% (mediana de 114 meses) ($p=0,978$) (Figura 14). Quando os tumores eram classificados como EC III e IV, a sobrevida global em cinco anos nos dois grupos foi de 30,1% (mediana de 21 meses no grupo tríplice endoscopia e de 19 meses no grupo controle) ($p=0,549$) (Figura 15).

Figura 14 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle nos casos classificados com estágio clínico I e II.

Figura 15 – Curvas de sobrevida global do grupo tríplice endoscopia e do grupo controle, nos casos classificados com estágio clínico III e IV.

5.10 Fatores prognósticos e risco de óbito

A sobrevida global em cinco e 10 anos foi pior nos casos do sexo masculino e no com idade maior que 57 anos. Não tiveram influência no prognóstico a raça, o estado civil e a escolaridade (Tabela 9).

Tabela 9 – Sobrevida global em cinco e dez anos de acordo com as características sócio-demográficas.

Variável	Categoria	Sobrevida Global (%)		p*
		5 anos	10 anos	
Sexo	Masculino	33,4	21,8	0,016
	Feminino	60,7	53,1	
Idade**	<=57 anos	40,9	29,5	0,048
	> 57 anos	31,6	21,1	
Raça	Branca	36,4	25,5	0,879
	Não branca	32,5	24,2	
Estado civil	Solteiro	42,2	30,2	0,879
	Casado	34,4	25,0	
	Separado / Viúvo	37,9	21,5	
Escolaridade	Analfabeto	29,1	18,7	0,253
	Primeiro grau	35,8	26,8	
	Segundo grau / superior	38,8	24,4	

Legenda: * Log-rank

** Corte na mediana (57 anos)

As variáveis clínicas relacionadas à pior sobrevida foram a localização do tumor primário (hipofaringe, orofaringe e boca), o estágio T (T3 e T4), o estágio N (positivo) e o EC do tumor primário (III e IV) e o tratamento realizado (cirurgia e radioterapia ou radioterapia e quimioterapia) (Tabela 10).

Na análise multivariada, foram identificados como fatores prognósticos independentes para a sobrevida o sexo (feminino, RR 0,51, IC 95% 0,30 – 0,88), a idade (maior que 57 anos, RR 1,73, IC 95% 1,29 – 2,31), a localização do tumor primário (laringe, RR 0,60, IC 95% 0,39 – 0,93), o estágio N (N2 e N3, RR 1,78, IC 95% 1,26 – 2,51) e o EC do tumor primário (EC III e IV, RR 2,75, IC 95% 1,69 – 4,46) (Tabela 11).

Tabela 10 – Sobrevida global em cinco e dez anos de acordo com as características clínicas

Variável	Categoria	Sobrevida Global (%)		p*
		5 anos	10 anos	
Tabagismo	Não	50,0	43,7	0,601
	Tabagista atual	36,1	24,5	
	Ex-tabagista	33,3	22,6	
Etilismo	Não	48,9	39,4	0,195
	Etilismo atual	33,1	23,2	
	Ex-etilista	35,5	20,8	
História familiar de câncer	Sim	38,5	31,2	0,334
	Não	35,5	22,5	
Local do tumor primário	Boca	37,9	23,3	0,010
	Orofaringe	33,3	22,2	
	Laringe	46,9	40,0	
	Hipofaringe	18,1	14,5	
Estádio T ^a do tumor primário	T1 e T2	67,6	47,5	<0,001
	T3 e T4	25,0	17,1	
Estádio N ^b do tumor primário	N0	50,9	38,2	<0,001
	N1	28,1	11,7	
	N2 e N3	15,4	11,8	
Estádio clínico do tumor primário	I e II	77,8	55,5	<0,001
	III e IV	25,6	17,4	
Tratamento do tumor primário	Cirurgia e adjuvância	30,0	18,8	0,032
	Cirurgia exclusiva	58,1	40,0	
	RT ^c com ou sem QT ^d	30,4	26,7	
Segundo tumor	Sim	51,8	21,6	0,210
	Não	32,3	26,8	
Grupo	Tríplice endoscopia	36,3	23,3	0,573
	Controle	35,2	27,6	

Legenda: * Log-rank

^a T: Tumor

^b N: Linfonodo

^c RT: Radioterapia

^d QT: Quimioterapia

Tabela 11 – Análise multivariada dos fatores prognósticos para sobrevida.

Variável	Categoria	RR ^a bruto (95% IC ^b)	RR multivariado (95% IC)
Sexo	Masculino	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Feminino	0,53 (0,31 – 0,90)	0,51 (0,30 – 0,88)
Idade*	<=57 anos	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	> 57 anos	1,32 (1,00 – 1,74)	1,73 (1,29 – 2,31)
Local do tumor primário	Boca	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Orofaringe	1,13 (0,81– 1,58)	0,82 (0,58 – 1,18)
	Laringe	0,63 (0,41 – 0,95)	0,60 (0,39 – 0,93)
	Hipofaringe	1,48 (0,95 – 2,30)	0,95 (0,60 – 1,51)
Estádio N^c do tumor primário	N0	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	N1	1,92 (1,25 – 2,95)	1,15 (0,73 – 1,83)
	N2 e N3	2,60 (1,92 – 3,52)	1,78 (1,26 – 2,51)
Estádio clínico do tumor primário	I e II	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	III e IV	3,37 (2,21 – 5,14)	2,75 (1,69 – 4,46)

Legenda: * Corte na mediana (57 anos)

^a RR: Risco relativo

^b IC: Intervalo de confiança

^c

N:

Linfonodo

5.10.1 Análise dos casos que evoluíram com segundo tumor primário

A sobrevida global em cinco anos foi de 51,9% (mediana de 61 meses) no grupo que evoluiu com STP e de 31,7% (mediana de 19 meses) no grupo sem STP. As curvas de sobrevida global dos dois grupos se cruzam aos nove anos e dois meses, sendo a sobrevida em 10 anos de 21,7% no grupo com STP e de 26,8% no grupo sem. Não ocorreu diferença significativa na sobrevida dos dois grupos ($p=0,211$) (Figura 16).

A sobrevida global em cinco e 10 anos dos 54 casos que evoluíram com STP está demonstrada na tabela 12.

Não ocorreu diferença na sobrevida dos casos do grupo controle e do grupo tríplice endoscopia. Os pacientes mais jovens (idade menor ou igual a 57 anos) tiveram melhor sobrevida (Tabela 12).

Em relação a características do tumor primário, a sobrevida global foi significativamente melhor para os pacientes com tumor primário localizado na laringe e nos classificados como EC I e II (Tabela 12).

Já quando avaliadas as características do STP, não ocorreu diferença na sobrevida global em relação à localização, EC e tipo de tratamento do STP (Tabela 12).

Figura 16 – Curvas de sobrevida global dos casos com e sem segundo tumor primário.

Tabela 12 – Sobrevida global em cinco e 10 anos dos casos que evoluíram com segundo tumor primário

Variável	Categoria	Sobrevida Global (%)		p*
		5 anos	10 anos	
Sexo	Masculino	50,0	16,9	0,121
	Feminino	75,0	75,0	
Idade**	<=57 anos	60,0	28,2	0,028
	>57 anos	22,2	13,0	
Local do tumor primário	Boca	59,1	22,5	0,004
	Orofaringe	43,8	18,8	
	Laringe	77,8	44,4	
	Hipofaringe	14,3	0,0	
Estádio T^a do tumor primário	T1 e T2	61,9	45,5	0,154
	T3 e T4	32,7	13,0	
Estádio N^b do tumor primário	N0	56,7	27,3	0,346
	N1	57,1	14,3	
	N2 e N3	41,2	15,7	
Estádio clínico do tumor primário	I e II	75,0	36,5	0,037
	III e IV	42,1	14,4	
Tratamento do tumor primário	Cirurgia e adjuvância	37,9	8,3	0,058
	Cirurgia exclusiva	73,7	38,9	
	RT ^c com ou sem QT ^d	50,0	33,3	
Grupo	Tríplice endoscopia	50,0	18,8	0,242
	Controle	55,5	28,0	
Local do STP^e	VADS ^f	51,7	20,7	0,274
	Esôfago / pulmão	38,9	11,1	
	Outros	85,7	57,1	
Estádio clínico do STP	0, I e II	52,0	34,7	0,227
	III e IV	47,6	9,5	
Tratamento principal do STP	Cirurgia	59,4	28,9	0,423
	Radioterapia	41,2	11,8	
	Suporte	50,0	25,0	

Legenda: * *Log-rank*

** Corte na mediana (57 anos)

^a T: Tumor

^b N: Linfonodo

^c RT: Radioterapia

^d QT: Quimioterapia

^eSTP: Segundo tumor primário

^fVADS: Vias aerodigestivas superiores

Na análise multivariada, os fatores independentes relacionados à sobrevida global foram o sexo (feminino, RR 0,12, IC 95% 0,02 – 0,68), idade (maior ou igual a 57 anos, RR 2,30, IC 95% 1,22 – 4,32) e EC do tumor primário (EC III e IV, RR 6,88, IC 95% 1,91 – 24,79) (Tabela 13).

Tabela 13 – Análise multivariada dos fatores prognósticos para sobrevida global dos casos que evoluíram com segundo tumor primário

Variável	Categoria	RR ^a bruto (95% IC ^b)	RR multivariado (95% IC)
Sexo	Masculino	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Feminino	0,34 (0,81 – 1,43)	0,12 (0,02 – 0,68)
Idade*	<=57 anos	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	> 57 anos	1,94 (1,06 – 3,55)	2,30 (1,22 – 4,32)
Estádio clínico do tumor primário	I e II	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	III e IV	2,05 (1,03 – 4,09)	6,88 (1,91 – 24,79)

Legenda: * Corte na mediana (57 anos)

^a RR: Risco relativo

^b IC: Intervalo de confiança

A sobrevida pós-STP foi melhor nos pacientes com idade menor ou igual a 57 anos, com STP classificado com EC 0, I ou II e submetidos a tratamento em que a cirurgia era a principal modalidade terapêutica (Tabela 14).

Na análise multivariada a idade (maior ou igual a 57 anos, RR 2,88, IC 95% 1,30 – 6,13), a localização do tumor primário (hipofaringe, RR 4,83, IC 95% 1,35 – 17,21), o EC do STP (III e IV, RR 3,97, IC 95% 1,59 – 9,93) e o tratamento do STP (suporte, RR 16,65, IC 95% 3,53 – 78,65) foram os fatores independentes relacionados à sobrevida pós-STP (Tabela 15).

Dos 54 casos que evoluíram com STP, em 48 o STP era localizado em região acessível à tríplex endoscopia (29 nas VADS, 12 no esôfago, seis no pulmão e um no estômago). Foi realizada uma análise separada desses casos, porém os resultados não diferem significativamente dos apresentados anteriormente.

Tabela 14 – Sobrevida pós-segundo tumor primário em cinco e 10 anos

Variável	Categoria	Sobrevida pós-STP (%)		p*
		5 anos	10 anos	
Sexo	Masculino	21,0	9,2	0,714
	Feminino	50,0	50,0	
Idade**	<=57 anos	32,3	9,2	0,011
	>57 anos	8,7	8,7	
Local do tumor primário	Boca	24,8	9,3	0,070
	Orofaringe	12,5	12,5	
	Laringe	55,6	27,8	
	Hipofaringe	0,0	0,0	
Estádio T^a do tumor primário	T1 e T2	18,7	18,7	0,661
	T3 e T4	24,2	0,0	
Estádio N^b do tumor primário	N0	23,9	23,9	0,671
	N1	14,3	0,0	
	N2 e N3	23,5	0,0	
Estádio clínico do tumor primário	I e II	24,8	24,8	0,175
	III e IV	21,1	0,0	
Tratamento do tumor primário	Cirurgia e adjuvância	20,7	5,7	0,364
	Cirurgia exclusiva	27,6	27,6	
	RT ^c com ou sem QT ^d	0,0	0,0	
Grupo	Tríplice endoscopia	22,0	5,9	0,941
	Controle	22,5	22,5	
Local do STP^e	VADS ^f	24,9	10,0	0,273
	Esôfago / pulmão	14,8	0,0	
	Outros	28,6	28,6	
Estádio clínico do STP	0, I e II	38,6	33,1	0,019
	III e IV	4,8	0,0	
Tratamento principal do STP	Cirurgia	31,5	18,4	0,005
	Radioterapia	11,8	0,0	
	Suporte	0,0	0,0	

Legenda: * *Log-rank*

** Corte na mediana (57 anos)

^a T: Tumor^b N: Linfonodo^c RT: radioterapia^d QT: Quimioterapia^eSTP: Segundo tumor primário^fVADS: Vias aerodigestivas superiores

Tabela 15 – Análise multivariada dos fatores prognósticos para sobrevida pós-segundo tumor primário

Variável	Categoria	RR ^a bruto (95% IC ^b)	RR multivariado (95% IC)
Idade*	<=57 anos	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	> 57 anos	2,13 (1,16 – 3,91)	2,83 (1,30 – 6,13)
Local do tumor primário	Boca	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Orofaringe	1,18 (0,58– 2,39)	0,59 (0,21 – 1,67)
	Laringe	0,41 (0,15 – 1,12)	0,40 (0,12 – 1,38)
	Hipofaringe	1,83 (0,743 – 4,52)	4,83 (1,35 – 17,21)
Estádio clínico do segundo tumor primário	0, I e II	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	III e IV	2,15 (1,11 – 4,17)	3,97 (1,59 – 9,93)
Tratamento principal do segundo tumor primário	Cirurgia	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Radioterapia	2,20 (1,14 – 4,24)	2,22 (0,88 – 5,61)
	Suporte	4,14 (1,39 – 12,35)	16,65 (3,53 – 78,65)

Legenda: * Corte na mediana (57 anos)

^a RR: Risco relativo

^b IC: Intervalo de confiança

5.11 Fatores preditivos de segundo tumor primário

Entre os fatores sócio-demográficos analisados, não foi identificado nenhum relacionado à maior incidência de STP (Tabela 16).

Já quanto às informações clínicas, na análise univariada, o estágio T do tumor primário (T1 e T2), o tipo de tratamento realizado para o tumor primário (cirurgia exclusiva), a não ocorrência de recidiva, o tempo de seguimento (maior que 24 meses) e a realização da tríplice endoscopia foram fatores relacionados à ocorrência de STP (Tabela 17).

Na análise multivariada, foram identificados como fatores independentes para o diagnóstico e ocorrência de STP a realização de tríplice endoscopia (RR 1,93; IC 95% 1,02 – 3,65), o tipo de tratamento do tumor primário (cirurgia exclusiva, RR 3,14; IC 95% 1,11 – 8,85) e o tempo de seguimento (maior que 24 meses, RR 3,69; IC 95% 1,19 – 11,47) (Tabela 18).

Tabela 16 – Características sócio-demográficas dos casos com e sem segundo tumor primário.

Variável	Categoria	Segundo tumor primário		P
		Sim Número (%)	Não Número (%)	
Sexo	Masculino	50 (92,6)	192 (88,9)	0,425***
	Feminino	4 (7,4)	24 (11,1)	
Idade	Média	57,3	58,0	0,607****
Raça	Branca	46 (85,2)	178 (82,4)	0,627***
	Não branca	8 (14,8)	38 (17,6)	
Estado civil*	Solteiro	4 (7,4)	26 (12,1)	0,555***
	Casado	43 (79,6)	166 (77,6)	
	Separado / Viúvo	7 (13,0)	22 (10,3)	
Escolaridade**	Analfabeto	8 (14,8)	36 (17,0)	0,671***
	Primeiro grau	39 (72,2)	141 (66,0)	
	Segundo grau / superior	7 (13,0)	36 (17,0)	

Legenda: * Informação não disponível em dois casos do grupo sem segundo tumor

** Informação não disponível em quatro casos do grupo sem segundo tumor

*** Qui-quadrado

**** Teste *t*

Tabela 17 – Características clínicas dos casos com e sem segundo tumor primário

Variável	Categoria	Segundo tumor primário		p****
		Sim Número (%)	Não Número (%)	
Tabagismo*	Não	2 (3,7)	14 (6,5)	0,199
	Tabagista atual	47 (87,0)	162 (75,7)	
	Ex-tabagista	5 (9,3)	38 (17,8)	
Etilismo*	Não	8 (14,8)	40 (18,7)	0,460
	Etilismo atual	28 (51,9)	120 (56,1)	
	Ex-etilista	18 (33,3)	54 (25,2)	
História familiar de câncer*	Sim	20 (37,0)	72 (33,6)	0,639
	Não	34 (63,0)	142 (66,4)	
Local do tumor primário	Boca	22 (40,7)	99 (45,8)	0,819
	Orofaringe	16 (29,6)	55 (25,5)	
	Laringe	9 (16,7)	40 (18,5)	
	Hipofaringe	7 (13,0)	22 (10,2)	
Estádio T do tumor primário**	T1 e T2	21 (38,9)	51 (23,7)	0,024
	T3 e T4	33 (61,1)	164 (76,3)	
Estádio N do tumor primário	N0	30 (55,5)	109 (50,5)	0,676
	N1	7 (13,0)	25 (11,6)	
	N2 e N3	17 (31,5)	82 (38,0)	
Estádio clínico do tumor primário	I e II	16 (29,6)	39 (18,1)	0,059
	III e IV	38 (70,4)	177 (82,3)	
Tratamento	Cirurgia e adjuvância	29 (53,7)	124 (57,4)	0,020
	Cirurgia exclusiva	19 (35,2)	42 (19,4)	
	RT ^a com ou sem QT ^b	6 (11,1)	50 (23,1)	
Recidiva***	Sim	17 (34,0)	95 (52,5)	0,021
	Não	34 (66,0)	86 (47,5)	
Tempo de seguimento	0 a 5 meses	4 (7,4)	35 (16,2)	<0,001
	6 a 24 meses	12 (22,2)	91 (42,1)	
	> 24 meses	38 (70,4)	90 (41,7)	
Grupo	Tríplice endoscopia	34 (63,0)	101 (46,8)	0,033
	Controle	20 (37,0)	115 (53,2)	

Legenda: * Informação não disponível em dois casos do grupo sem segundo tumor

** Informação não disponível em um caso do grupo sem segundo tumor

*** Doença residual pós-RT e óbitos pós-operatórios não incluídos

**** Qui-quadrado

^a RT: Radioterapia

^b QT: Quimioterapia

Tabela 18 – Fatores de risco independentes para diagnóstico e ocorrência de segundo tumor

Variável	Categoria	RR ^a bruto (95% IC ^b)	RR multivariado (95% IC)
Grupo	Controle	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Tríplice endoscopia	1,94 (1,05 – 3,57)	1,93 (1,02 – 3,65)
Tratamento	Radioterapia	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	Cirurgia e radioterapia	1,95 (0,76 – 4,98)	1,79 (0,68 – 4,73)
	Cirurgia exclusiva	3,77 (1,38 – 10,30)	3,14 (1,11 – 8,85)
Tempo de seguimento	0 a 5	1,0 (referência)	1,0 (referência)
	6 a 24	1,15 (0,35 – 3,82)	1,31 (0,37 – 4,61)
	> 24 meses	3,69 (1,23 – 11,12)	3,69 (1,19 – 11,47)

Legenda: ^a RR: Risco relativo

^b IC: Intervalo de confiança

6 DISCUSSÃO

Nesse estudo foram comparados dois grupos de pacientes com tumores primários de VADS, um deles (Grupo controle) submetido à avaliação padronizada pelo serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital A. C. Camargo (história clínica, exame físico loco-regional, radiografia simples de tórax e tomografia computadorizada da face e pescoço) e o outro (Grupo tríplice endoscopia) submetido, além da avaliação padrão, à tríplice endoscopia (nasofaringolaringoscopia, broncoscopia, endoscopia digestiva alta).

Na literatura, vários estudos sugerem benefícios quanto à realização da tríplice endoscopia^{39,49,52-55}, principalmente em relação ao diagnóstico de STP e custo do procedimento diagnóstico. Porém não foram encontrados estudos que demonstrassem impacto na sobrevida, por isso propusemos a realização desse estudo. Para tentar minimizar influências de outros fatores prognósticos, os grupos foram pareados por sexo, idade e localização, estágio clínico e tratamento do tumor primário.

Algumas diferenças foram observadas quando comparados os grupos, entre as quais a mais importante foi o tempo para o início do tratamento (maior no grupo tríplice endoscopia). Essa diferença poderia influenciar negativamente o prognóstico do grupo tríplice endoscopia e

necessitou de análises adicionais. Na época em que os casos foram submetidos à tríplice endoscopia, a maioria dos pacientes incluídos era proveniente do Sistema Único de Saúde (SUS). Como a instituição onde foi realizado o estudo atende pacientes da rede pública e privada, ao não parearmos os casos pelo vínculo hospitalar, uma proporção significativa de pacientes que tinham convênio médico foi incluída no grupo controle. Esse fato, possivelmente, refletiu também na diferença de escolaridade encontrada entre os dois grupos.

O maior tempo para o início do tratamento pode ter ocorrido por dois fatos. O primeiro é a própria realização da tríplice endoscopia (cada exame realizado em um dia diferente, gerando necessidade de exame histopatológico de áreas suspeitas, avaliação de outros especialistas em caso de diagnóstico de STP e mudanças na programação terapêutica inicial) e o segundo é que os pacientes do SUS têm as cirurgias agendadas conforme escala que depende de liberação do hospital para a internação, já os pacientes de convênios têm suas cirurgias agendadas dependendo mais da disponibilidade do médico assistente.

A coleta de informações do grupo tríplice endoscopia foi prospectiva e a do grupo controle retrospectiva de dados registrados nos prontuários médicos. Esse fato pode, em parte, explicar diferenças entre os relatos de história de tabagismo e etilismo e história familiar de câncer nos dois grupos. É necessário que estudos longitudinais prospectivos sejam realizados para uma apropriada avaliação desses fatores.

Foi estimada a sobrevida global em cinco e 10 anos de acordo com as características sócio-demográficas e clínicas dos pacientes. Na análise multivariada, apenas sexo, idade, localização do tumor e estádios N e EC do tumor primário foram considerados fatores prognósticos independentes. Dessas variáveis, apenas o estágio N do tumor primário não foi utilizado para o pareamento entre os grupos tríplice endoscopia e controle.

Ainda em relação à coleta dos dados, o fato de os casos do grupo tríplice endoscopia participarem de um projeto de pesquisa prospectivo para detecção de STP e terem sido examinados sempre por um mesmo pesquisador (atento à possibilidade de diagnóstico de STP) pode explicar, em parte, o diagnóstico feito pelo exame físico loco-regional de cinco STP simultâneos em VADS nesse grupo. No grupo controle não foi identificado nenhum caso de STP de VADS simultâneo detectado no exame físico inicial.

A incidência de STP aumenta com o tempo de seguimento dos pacientes. Day e Blot²⁹ referem uma taxa de desenvolvimento de STP de 3,7% ao ano. Panosetti et al³² identificaram que 22% dos diagnósticos de STP ocorreram após o quinto ano de seguimento. O tempo de seguimento do grupo tríplice endoscopia variou de menos de um mês a 155 meses (mediana de 24 meses) e o do grupo controle de menos de um mês a 238 meses (mediana de 22 meses), porém sem diferença significativa entre os grupos ($p=0,864$).

Três grandes séries de casos, Chuang et al³⁶ com 99.257 pacientes, Haughey et al³⁰ com 40.287 e Panosetti et al³² com 9.089, mostram

incidências de STP de 10,9%, 14,2% e de 9,4% respectivamente. No grupo controle a incidência de STP foi parecida com a das séries apresentadas anteriormente (14,8%), porém no grupo tríplice endoscopia foi significativamente maior (25,2%) ($p=0,033$). A incidência de STP no grupo tríplice endoscopia, por outro lado, foi semelhante à apresentada por outros autores que utilizaram a tríplice endoscopia na avaliação dos pacientes com carcinoma epidermoide de VADS, como Weaver et al⁵⁵ (20%) e McGuirt et al⁴⁹ (17,3%). Esse fato sugere que existe uma porcentagem de lesões assintomáticas, potencialmente curáveis não identificadas quando não é feita a sua pesquisa sistemática, mas também que muitas dessas acabarão não se manifestando. A morte dos pacientes em decorrência do primeiro tumor e a possibilidade do tratamento de pequenas lesões, localizadas no campo da radioterapia e não identificadas na avaliação inicial, poderia explicar parcialmente essas diferenças de incidências quando é feita ou não a pesquisa de um STP.

O diagnóstico de tumores simultâneos foi maior no grupo tríplice endoscopia (50,0%) do que no grupo controle (5,0%). Panosetti et al³² identificaram 42,1% de STP sincrônicos e 57,9% de metacrônicos. Stoeckli et al⁵³ e Hujala et al⁵⁴ em pacientes submetidos avaliação endoscópica evidenciaram mais tumores metacrônicos, já Weaver et al⁵⁵ identificaram mais tumores sincrônicos.

Três STP foram diagnosticados pela nasofaringolaringoscopia (dois na hipofaringe e um na laringe). Com a broncoscopia foram realizados dois diagnósticos de STP (um de pulmão e um na hipofaringe). A endoscopia

digestiva alta identificou seis STP (cinco no esôfago e um no estômago). O quadro quatro compara a taxa de diagnósticos por 100 exames com outros estudos.

Existem diferenças importantes nas taxas de diagnósticos nos diferentes estudos. Em alguns, como nos de Davidson et al⁵⁸, Kerawala et al⁵⁹ e Kesting et al⁴⁶, a endoscopia digestiva alta não diagnosticou nenhum STP. Kerawala et al⁵⁹ também não identificaram nenhum STP com o uso da broncoscopia e, no estudo de Guardiola et al⁴⁸, a laringoscopia não identificou nenhum STP.

No presente estudo, a endoscopia digestiva alta apresentou as melhores taxas de diagnósticos (4,44%). Contudo, dos seis casos em que o STP foi diagnosticado pela endoscopia digestiva alta, apenas um teve sobrevida maior do que cinco anos e não morreu em decorrência de câncer (sobrevida global de 110 meses e morte por broncopneumonia). Dos outros cinco casos, dois morreram por doença residual pós-radioterapia, dois por metástase a distância e um por terceiro tumor primário (Quadro 1). Talvez a endoscopia digestiva alta (principalmente se associada ao uso do lugol) seja exame promissor que, além de diagnosticar o STP, possa oferecer também benefícios na sobrevida de um subgrupo de pacientes, porém isso não foi demonstrado no neste estudo.

Quadro 4 – Diagnóstico de segundos tumores primários a cada 100 exames realizados.

Autor	Número de casos	Endoscopia digestiva alta *	Broncoscopia *	Laringoscopia *
Presente estudo	135	4,44	1,47	2,2
McGuirt et al⁴⁹	81	7,41	3,70	6,17
Leipzig et al⁵²	384	1,80	3,30	3,60
Hashimoto et al⁴⁵	326	7,36	Não realizado	Não realizado
Davidson et al⁵⁸	154	0	1,30	1,30
Kerawala et al⁵⁹	74	0	0	1,35
Guardiola et al⁴⁸	487	2,87	2,05	0
Kesting et al^{46,47}	570	0	2	Não realizado

Legenda: * Diagnósticos por 100 exames

Um caso de STP diagnosticado pela nasofaringolaringoscopia continuava vivo após 60 meses de seguimento, os outros dois morreram, um devido à recidiva local do tumor primário e outro por terceiro tumor em esôfago cervical. Dois fatores reforçam a utilização da nasofaringolaringoscopia na avaliação inicial dos pacientes com tumores de VADS. O primeiro é que ela é também utilizada na avaliação da extensão do

tumor primário e o segundo é que, como relatado por alguns autores como Jones et al³⁴, Rennemo et al³⁸ e Priante et al⁴¹, as melhores taxas de sobrevida pós-STP ocorreram nos casos em que o STP era localizado nas VADS.

Os dois casos de STP diagnosticados pela broncoscopia morreram devido ao primeiro tumor. A maior taxa de diagnóstico de STP com a broncoscopia foi relatada por McGuirt et al⁴⁹, porém, no seu estudo, dois dos três tumores identificados pelo exame haviam sido previamente visualizados na radiografia simples de tórax.

Davidson et al⁵⁸, considerando uma incidência média de STP sincrônico de 4% descrita na literatura, estimam uma taxa de três diagnósticos de câncer de esôfago por mil endoscopias realizadas na avaliação inicial, valor muito menor que o encontrado na maioria das séries publicadas.

Em três casos, o resultado da biópsia do STP só foi obtido após o tratamento cirúrgico do tumor primário e os segundos tumores foram tratados com radioterapia exclusiva. Desses, dois morreram devido ao tumor primário e o terceiro teve os dois tumores controlados, morrendo tardiamente em decorrência de broncopneumonia. Assim esses três casos, em que a conduta inicial poderia ser mudada, principalmente em relação ao tratamento do STP, não influenciaram negativamente nos resultados do grupo tríplice endoscopia.

O diagnóstico de STP pela tríplice endoscopia alterou a conduta terapêutica inicial em dois casos (18,2%) e um caso não aceitou o tratamento cirúrgico proposto. Na série de casos publicada por McGuirt et al⁴⁹, 42,9% dos casos tiveram o tratamento do tumor primário modificado devido ao diagnóstico do STP.

Assim como reportado na maioria dos estudos^{28-30,34,38,40,41,52,53}, nos dois grupos, a localização mais freqüente dos STP foi a da mucosa das VADS, seguida do esôfago e do pulmão. Por outro lado, Chuang et al³⁶, em estudo populacional, identificaram o pulmão como sítio mais freqüente de STP.

Durante o período de seguimento, sete casos evoluíram com mais de dois tumores primários, e apenas um deles vivo com segundo tumor na língua e terceiro tumor de próstata. Os outros seis casos morreram em decorrência dos tumores múltiplos (Quadro 2). Jones et al³⁴, Dedivitis et al⁴⁰ e McGuirt et al⁴⁹ também descreveram casos com mais de dois tumores em suas casuísticas.

Devido às localizações heterogêneas e dificuldade de realizar o estadiamento clínico de alguns STP, foi possível agrupar por EC apenas 42 dos 54 STP registrados. Quando comparado o EC dos casos do grupo tríplice endoscopia com os do grupo controle, não identificamos diferenças ($p=0,685$).

Alguns estudos⁴³⁻⁴⁵ apontam o uso da endoscopia digestiva alta em conjunto com a coloração com lugol para facilitar o diagnóstico de lesões

esofágicas iniciais (tumores precoces e ou displasias). Comparando a realização da endoscopia com e sem lugol, Hashimoto et al⁴⁵ evidenciaram que, sem o uso do lugol, foi possível o diagnóstico de todas as lesões avançadas de esôfago, porém de apenas 55% das neoplasias intraepiteliais de alto grau. No presente estudo, não foi utilizada a coloração com lugol, porém, dos cinco tumores de esôfago diagnosticados pelo método, dois eram “in situ”. Nos dois casos os pacientes faleceram em decorrência do tumor primário. Em sua série de casos, Tincani⁴⁴ não refere nenhum óbito relacionado diretamente ao STP precoce de esôfago.

Comparando-se as curvas de sobrevida dos dois grupos, não foi identificada diferença significativa na sobrevida global, na sobrevida específica por câncer e na sobrevida livre de doença. A sobrevida livre de STP foi maior no grupo controle, já que no grupo tríplice endoscopia 16 tumores foram diagnosticados na avaliação inicial e um no intra-operatório da cirurgia do tumor primário. Também não foi observada diferença na sobrevida pós-STP, nos dois grupos.

Panosetti et al³² e Lin et al³¹ observaram melhor sobrevida global nos casos de STP metacrônicos do que nos sincrônicos. No presente estudo, pacientes com STP metacrônicos também tiveram sobrevida global significativamente maior do que os com STP sincrônicos. Porém, quando calculada a sobrevida pós-STP, não se observou essa diferença. Já Di Martino et al³³ relataram melhor sobrevida em cinco anos pós-STP para os tumores metacrônicos do que para os sincrônicos.

Foram comparadas curvas de sobrevida dos dois grupos entre os pacientes que iniciaram o tratamento, em até um mês da avaliação inicial e, após esse período, não sendo observada diferença na sobrevida, quando avaliados todos os pacientes ou apenas os que evoluíram com STP.

Apesar da amostra pequena para uma estratificação, tentou-se identificar subgrupos em que a realização da tríplice endoscopia tivesse impacto na sobrevida. Assim os casos foram separados quanto à localização e ao EC do tumor primário. Não foram encontradas diferenças na sobrevida entre os grupos tríplice endoscopia e controle.

É importante salientar que aproximadamente 80% dos casos incluídos neste estudo tiveram os tumores primários classificados como EC III ou IV e que, além disso, em nove dos 11 STP diagnosticados pela tríplice endoscopia, (81,8%) os tumores primários eram EC IV (um deles IVb). Em pacientes com EC avançado, a possibilidade de morte devido ao tumor primário é elevada (54,1% dos casos do grupo tríplice endoscopia e 49,6% do grupo controle morreram em decorrência de recidiva do tumor primário ou de complicações do seu tratamento). Esse fato reflete na evolução dos casos com STP diagnosticados pela tríplice endoscopia. Sete dos 11 casos (63,6%) morreram em decorrência do tumor primário, dois (18,2%) devido aos múltiplos tumores e um (9,1%) devido à broncopneumonia. Apenas um (9,1%) caso estava vivo sem sinais de doença em atividade. No estudo de Guardiola et al⁴⁸, as mortes dos casos com STP ocorreram devido a recidivas do tumor primário.

Por outro lado, em pacientes com EC I e II, como demonstrado em estudos de Franchin et al.¹⁶ e Lee et al.¹⁷ em pacientes com tumores de laringe, a ocorrência de um STP pode ser a principal causa de morte quando o tumor primário é inicial. Talvez, em pacientes com tumores com EC inicial, a realização da tríplice endoscopia possa ter impacto na sobrevida.

O sexo (feminino, RR 0,51), a idade (maior do que 57 anos, RR 1,73), a localização do tumor primário (laringe, RR 0,60), o estágio N do tumor primário (N2 e N3, RR 1,78) e o EC do tumor primário (III e IV, RR 2,75) foram identificados como fatores prognósticos independentes para a sobrevida. Assim como relatado por Jones et al.³⁴, o diagnóstico de STP não foi significativo na sobrevida global dos casos. No seu estudo, Jones et al.³⁴ identificaram, como fatores prognósticos, a idade (maior do que 60 anos), o estágio T (T3 e T4) e o N (positivo) do tumor primário e a presença de STP fora das VADS.

A avaliação da sobrevida apenas para os 54 casos que evoluíram com STP e posteriormente para os 48 casos em que o SPT era localizado em área acessível à tríplice endoscopia, mais uma vez, não demonstrou diferenças na sobrevida do grupo controle e tríplice endoscopia. Para os pacientes que evoluíram com STP, a sobrevida global em cinco e 10 anos foi significativamente maior nos pacientes com idade menor ou igual a 57 anos, com tumores primários de laringe e classificados como EC I e II. O sexo (feminino, RR 0,12), a idade (maior do que 57 anos, RR 2,30) e o EC (III e IV, RR 6,88) foram variáveis independentes relacionadas à sobrevida global nos casos com STP. Nesse mesmo subgrupo, a sobrevida pós-STP foi

melhor para os com idade menor ou igual a 57 anos, com STP classificados como EC 0, I e II e quando o tratamento do STP incluiu a cirurgia como tratamento principal. Na análise multivariada, a idade (maior do que 57 anos, RR 2,83), a localização do tumor primário (hipofaringe, RR 4,83), o EC do STP (III e IV, RR 3,97) e o tratamento do STP (suporte, RR 16,65) foram fatores independentes relacionados à sobrevida pós-STP. Essas informações evidenciam os grupos com diagnóstico de STP e melhor sobrevida (jovens, com tumores primários iniciais e localizados na laringe) e que talvez possam beneficiar-se ainda mais do diagnóstico precoce de um STP. Demonstram também que diagnosticar o STP em EC inicial e, quando possível, realizar tratamento radical podem modificar positivamente a sobrevida.

Como já citado não foi identificada relação entre a realização de tríple endoscopia e o diagnóstico de STP em EC inicial. A PET/CT pode ser um exame promissor para o diagnóstico de STP precoces. Haerle et al⁶⁸ demonstraram que a PET/CT diagnosticou mais STP do que a tríple endoscopia, porém com elevado número de falsos positivos. Numa série de 589 pacientes com carcinoma epidermoide de VADS submetidos a PET/CT, Strobel et al⁷⁴ diagnosticaram 56 STP em 44 pacientes, sendo 55% deles em EC inicial.

Alguns autores^{31,34,38,41} relatam melhor sobrevida nos casos com STP localizado nas VADS. No grupo de pacientes avaliados neste estudo, a localização do STP não teve influência significativa na sobrevida.

Franco et al²⁵ identificaram em estudo caso-controle que tabagismo, trabalhadores da indústria de metais e tempo de seguimento foram fatores preditivos para o desenvolvimento de STP. Já Lin et al³¹ reportaram como fatores preditivos para a ocorrência de STP o uso de tabaco e de álcool. Jones et al³⁴ identificaram o estágio T e o N com fatores relacionados à evolução com STP. Neste estudo tabagismo e etilismo não foram relacionados ao diagnóstico de STP, contudo o tempo de seguimento (maior que 24 meses) foi relacionado à maior incidência de STP. Na análise univariada, outros fatores relacionados ao diagnóstico de STP foram o estágio T do tumor primário (T1 e T2), o tratamento realizado (cirurgia exclusiva), a não evolução com recidiva e a realização da tríplice endoscopia. É importante lembrar que pacientes com tumores iniciais têm melhor prognóstico e consequentemente maior sobrevida com mais tempo de seguimento. O tratamento com cirurgia exclusiva é, geralmente, reservado para tumores iniciais. Já a sobrevida de pacientes que evoluem com recidiva loco-regional ou a distância diminui consideravelmente. Na análise multivariada apenas, a realização de cirurgia exclusiva (RR 3,14), o tempo de seguimento maior que 24 meses (RR 3,69) e a realização da tríplice endoscopia foram fatores de risco independentes para o diagnóstico de um STP.

A relação direta do tempo de seguimento com a evolução com STP é claramente demonstrada nas curvas de sobrevida global dos casos com e sem segundo tumor primário (Figura 16), onde os casos que evoluíram com STP tiveram melhor sobrevida em cinco anos (51,9%, mediana de 61

meses) do que os sem STP (31,7%, mediana de 19 meses), ocorrendo inversão das curvas aos nove anos e dois meses de seguimento (sobrevida global em 10 anos de 21,7% no grupo com STP e de 26,8% no grupo sem STP). Jones et al³⁴ e Rennemo et al³⁸ também demonstraram uma tendência a melhor sobrevida inicial no grupo que evoluiu com STP.

Assim como em outros estudos^{39,49,52,54,55}, a tríplice endoscopia permitiu mais diagnósticos de STP, porém não observamos impacto na sobrevida. Desse modo não se pode afirmar que existam vantagens em realizar os diagnósticos. Porém individualmente o diagnóstico de um STP em EC inicial pode ser a melhor chance de cura para o paciente com menor morbidade e menor custo.

Como não ocorreu diferença na sobrevida dos dois grupos, uma avaliação interessante seria quanto à qualidade de vida desses pacientes. Será que o diagnóstico de um STP teria impacto negativo na qualidade de vida ou a possibilidade de tratamento seria benéfica? Esse estudo deve ser realizado futuramente.

Qualquer procedimento gera custos. Desde que a melhora na sobrevida ou na qualidade de vida possa ser oferecida, justifica-se a utilização de métodos diagnósticos e terapêuticos. Sem esses benefícios, torna-se difícil justificar a sua indicação. Contudo, fazem-se necessários novos estudos randomizados e multiinstitucionais, que comparem prospectivamente a evolução de pacientes quando submetidos ou não à tríplice endoscopia.

7 CONCLUSÕES

A realização da tríplice endoscopia possibilitou mais diagnósticos de STP, porém não ocorreu diferença no EC dos STP entre o grupo tríplice endoscopia e o grupo controle.

As sobrevidas global, específica por câncer, livre de doença e pós-STP foram semelhantes nos dois grupos.

A maioria dos STP ocorreu nas VADS, seguida pelo esôfago e pulmão.

Foram identificados como fatores de risco para STP, na análise univariada, o estágio T do tumor primário (T1 e T2), o tratamento realizado (cirurgia exclusiva), a ausência de recidiva, o tempo de seguimento (maior que 24 meses) e a realização da tríplice endoscopia.

Na análise multivariada, foram fatores independentes relacionados ao diagnóstico e à ocorrência de STP, o tratamento realizado (cirurgia exclusiva), o tempo de seguimento (maior que 24 meses) e a realização da tríplice endoscopia.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *Cancer Facts & Figures 2009* [online]. Atlanta: American Cancer Society; 2009 [cited 2009 Mar 7]. Available from: http://www.cancer.org/docroot/STT/content/STT_1x_Cancer_Facts_Figures_2009.asp.
2. Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007 [citado 7 mar 2009]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2008/versaofinal.pdf>.
3. Vartanian JG, Carvalho AL, Yueh B, Priante AVM, de Melo RL, Correia LM, Kohler HF, Toyota J, Kowalski IS, Kowalski LP. Long-term quality-of-life evaluation after head and neck cancer treatment in a developing country. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1209-13.
4. Carvalho AL, Ikeda MK, Magrin J, Kowalski LP. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. *Oral Oncol*. 2004;40:71-6.
5. Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Cassisi NJ. Radiation therapy for squamous cell carcinoma of the tonsillar region: a preferred alternative to surgery? *J Clin Oncol*. 2000;18:2219-25.

6. Mendenhall WM, Stringer SP, Amdur RJ, Hinerman RW, Moore-Higgs GJ, Cassisi NJ. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? *J Clin Oncol.* 2000;18:35-42.
7. Gehanno P, Dependt J, Guedon C, Kebaili C, Koka V. Primary and salvage surgery for cancer of the tonsillar region: a retrospective study of 120 patients. *Head Neck.* 1993;15:185-9.
8. Cooney TR, Poulsen MG. Is routine follow-up useful after combined-modality therapy for advanced head and neck cancer? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125:379-82.
9. de Visscher AVM, Manni JJ. Routine long-term follow-up in patients treated with curative intent for squamous cell carcinoma of the larynx, pharynx, and oral cavity: does it make sense? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1994;120:934-9.
10. Snow GB. Follow-up in patients treated for head and neck cancer: how frequent, how thorough and for long? *Eur J Cancer.* 1992;28:315-16.
11. Haas I, Hauser U, Ganzer U. The dilemma of follow-up in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:177-83.
12. Boysen M, Natvig K, Winther FO, Tausjö J. Value of routine follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Otolaryngol.* 1985;14:211-4.

13. Boysen M, Lövdal O, Tausjö J, Winther FO. The value of follow-up in patients treated for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer*. 1992;28:426-30.
14. Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Second malignant neoplasms in patients successfully treated with multimodality treatment for advanced head and neck cancer. *Head Neck Surg*. 1984;6:734-7.
15. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1995;104:946-54.
16. Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Vaccher E, Sartor G, Politi D, Trovo MG, Barzan L. Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer*. 2003;98:765-72.
17. Lee JH, Machtay M, McKenna MG, Weinstein GS, Markiewicz DA, Krisch RE, Kligerman MM. Radiotherapy with 6-megavolt photons for early glottic carcinoma: potential impact of extension to the posterior vocal cord. *Am J Otolaryngol*. 2001;22:43-54.
18. Cahan WG. Lung cancer associated with cancer primary in other sites. *Am J Surg*. 1955;89:494-514.
19. Cahan WG, Montemayor PB. Cancer of the larynx and lung in the same patient: a report of 60 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1962;44:309-19.

20. Homson RV, Schiff B. Carcinoma of the larynx with concurrent or subsequent development of bronchial carcinoma: report of five cases, with autopsy findings. *Surgery*. 1956;39:805-12.
21. Lawson W, Som M. Second primary cancer after irradiation of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975;84:771-5.
22. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer*. 1977;40:1786-92.
23. Ochoa LAO, Bendito AS. Neoplasias primitivas dobles en el tracto respiratorio. *Ver clín esp*. 1984;173:215-7.
24. Flannery JT, Boice JD Jr, Devesa SS, Kleinerman RA, Curtis RE, Fraumeni JF Jr. Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary cancers, 1935-82. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1985;68:13-24.
25. Franco EL, Kowalski LP, Kanda JL. Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1991;44:615-25.
26. Kowalski LP, Batista MB, Santos CR, Scopel AA, Salvajoli JV, Novaes PE, Trippe N. Prognostic factors in glottic carcinoma clinical stage I and II treated by surgery and radiotherapy. *Am J Otolaryngol*. 1993;14:122-7.
27. Jovanovic A, van der Tol IG, Schulten EA, Kostense PJ, de Vries N, Snow GB, van der Waal I. Risk of multiple primary tumors following oral squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1994;56:320-3.

28. León X, Quer M, Diez S, Orus C, Lopez-Pousa A, Burgues J. Second neoplasm in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 1999;21:204-10.
29. Day GL, Blot WJ. Second primary tumors in patients with oral cancer. *Cancer*. 1992;70:14-9.
30. Haughey BH, Gates GA, Arfken CL, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1992;101:105-12.
31. 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;27:1042-8.
32. Panosetti E, Luboinski B, Mamelle G, Richard JM. Multiple synchronous and metachronous cancers of the upper aerodigestive tract: a nine-year study. *Laryngoscope*. 1989;99:1267-73.
33. Di Martino E, Sellhaus B, Hausmann R, Minkenberg R, Lohmann M, Esthofen MW. Survival in second primary malignancies of patients with head and neck cancer. *J Laryngol Otol*. 2002;116:831-8.
34. 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.

35. González-García R, Naval-Gías L, Román-Romero L, Sastre-Pérez J, Rodríguez-Campo FJ. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck*. 2009;31:1168-80.
36. Chuang SC, Scelo G, Tonita JM, Tamaro S, Jonasson JG, Kliever EV, Hemminki K, Weiderpass E, Pukkala E, Tracey E, Friis S, Pompe-Kirn V, Brewster DH, Martos C, Chia KS, Boffetta P, Brennan P, Hashibe M. Risk of second primary cancer among patients with head and neck cancers: A pooled analysis of 13 cancer registries. *Int J Cancer*. 2008;123:2390-6.
37. León X, del Prado Venegas M, Orús C, López M, García J, Quer M. Influence of the persistence of tobacco and alcohol use in the appearance of second neoplasm in patients with a head and neck cancer. A case-control study. *Cancer Causes Control*. 2009;20:645-52.
38. Rennemo E, Zätterström U, Boysen M. Impact of second primary tumors on survival in head and neck cancer: an analysis of 2,063 cases. *Laryngoscope*. 2008;118:1350-6.
39. Gluckman JL. Synchronous multiple primary lesions of the upper aerodigestive system. *Arch Otolaryngol*. 1979;105:597-8.
40. Dedivitis RA, Castro MAF, Denardin OVP. Tumores primários múltiplos em pacientes com câncer de cabeça e pescoço. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2009;38:211-4.

41. Priante AVM, Carvalho AL, Kowalski LP. Second primary tumor in patients with upper aerodigestive tract cancer. *Braz J Otorhinolaryngol*. In press 2009.
42. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium. *Cancer*. 1953;6:963-8.
43. Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valério JB, Lage HT, Molina G, Martins AS. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2000;22:170-4.
44. Tincani AJ. Importância do seguimento nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço para diagnóstico de segundo tumor primário superficial em esôfago [Tese Livre Docência]. Campinas: Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP; 2008.
45. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, Barbuti R, Chinzon D, Moraes-Filho JP. Lugol's dye spray chromoendoscopy establishes early diagnosis of esophageal cancer in patients with primary head and neck cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:275-82.
46. Kesting MR, Schurr C, Robitzky L, Steinstraesser L, Nieberler M, Baurecht H, Wolff KD, Loeffelbein DJ, Mücke T. Results of esophagogastroduodenoscopy in patients with oral squamous cell carcinoma--value of endoscopic screening: 10-year experience. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:1649-55.

47. Kesting MR, Robitzky L, Al-Benna S, Steinstraesser L, Baurecht H, Wolff KD, Hölzle F, Nieberler M, Mücke T, Loeffelbein DJ. Bronchoscopy screening in primary oral squamous cell carcinoma: a 10-year experience. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2009;47:279-83.
48. 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;101:2028-33.
49. McGuirt WF, Matthews B, Koufman JA. Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopy study. *Cancer*. 1982;50:1195-9.
50. Atkins JP Jr, Keane WM, Young KA, Rowe LD. Value of panendoscopy in determination of second primary cancer: a study of 451 cases of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*. 1984;110:533-4.
51. Parker RG, Hill JH. Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope*. 1988;98:147-9.
52. Leipzig B, Zellmer JE, Klug D. The role of endoscopy in evaluating patients with head and neck cancer. A multi-institutional prospective study. *Arch Otolaryngol*. 1985;111:589-94.
53. Stoeckli SJ, Zimmermann R, Schmid S. Role of routine panendoscopy in cancer of the upper aerodigestive tract. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2001;124:208-12.

54. Hujala K, Sipilä J, Grenman R. Panendoscopy and synchronous second primary tumors in head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:17-20.
55. Weaver A, Fleming SM, Knechtges TC, Smith D. Triple endoscopy: a neglected essential in head and neck cancer. *Surgery.* 1979;86:493-6.
56. Shaha A, Hoover E, Marti J, Krespi Y. Is routine triple endoscopy cost-effective in head and neck cancer? *Am J Surg.* 1988;155:750-3.
57. Hordijk GJ, Bruggink T, Ravasz LA. Panendoscopy: a valuable procedure? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1989;101:426-8.
58. Davidson J, Gilbert R, Irish J, Witterick I, Brown D, Birt D, Freeman J, Gullane P. The role of panendoscopy in the management of mucosal head and neck malignancy - a prospective evaluation. *Head Neck.* 2000;22:449-55.
59. Kerawala CJ, Bisase B, Lee J. Panendoscopy and simultaneous primary tumours in patients presenting with early carcinoma of the mobile tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009;47:363-5.
60. Warren S; Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer.* 1932;16:1358-403
61. Sirtori C, Leonardelli GB, Parolari P. Plurifocalità del cancro laringeo e significato di recidiva: studio istopatologico su cento casi. *Arch Ital Oto' Rinol Laringol.* 1963;74:483-98.
62. Ballantyne AJ. Principles of surgical management of cancer of the pharyngeal walls. *Cancer.* 1967;20:663-7.

63. Auerbach O, Gere JB, Pawlowski JM, Muehsam GE, Smolin HJ, Stout AP. Carcinoma in situ and early invasive carcinoma occurring in the tracheobronchial trees in cases of bronchial carcinoma. *J Thorac Surg.* 1957;34:298-309.
64. Auerbach O, Stout AP, Hammond EC, Garfinkel L. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *New Engl J Med.* 1961;265:253-67.
65. Knudson KP. The pathologic effects of smoking tobacco on the trachea and bronchial mucosa. *Am J Clin Pathol.* 1960;33:310-7.
66. Griffith TE, Friedberg SA. Histologic changes in the trachea following laryngectomy. *Ann Otol.* 1964;73:883-92.
67. Incze J, Vaughan CW Jr, Lui P, Strong MS, Kulapaditharom B. Premalignant changes in normal appearing epithelium in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.* 1982;144:401-5.
68. Haerle SK, Strobel K, Hany TF, Sidler D, Stoeckli SJ. (18)F-FDG-PET/CT versus panendoscopy for the detection of synchronous second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* In press 2009.
69. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. New York: Springer; 2002.
70. Kowalski LP, Carvalho AL, Magrin J, Ikeda MK, Vartanian JG. *Manual de Condutas em Cirurgia de Cabeça e Pescoço.* 1a ed. São Paulo: Lemar; 2003.

71. [SPSS]. *Statistical package for social science, statistical data analysis for Windows*. Chicago, Illinois: SPSS Inc; 2000.
72. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Statist. Assoc.* 1958;53:457-81.
73. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc Br.* 1972;34:187-220.
74. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, Hany TF. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)-detection of synchronous primaries with (18)F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36:919-27.