

NEOPLASIAS PRIMÁRIAS MÚLTIPLAS EM PACIENTES COM CARCINOMAS DE VIAS AERODIGESTIVAS SUPERIORES

Multiple primary tumors in patients with carcinoma of the upper respiratory and digestive systems

LUIZ PAULO KOWALSKI*

A incidência de neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinomas de vias aerodigestivas superiores (VADS) varia de 3.8% a 27%. Pacientes com câncer inicial apresentam alto risco de desenvolver novos carcinomas. A maior causa de óbito nesses pacientes é atualmente a presença de uma segunda neoplasia primitiva. Considerando-se que elas ocorrem em áreas de acesso relativamente fácil, há excelente oportunidade para diagnóstico precoce e realização de estudos epidemiológicos de intervenção. Além disso, com um acompanhamento clínico criterioso é possível documentar e tratar uma série de lesões precursoras. No entanto, os resultados de estudos, em que se utilizou de forma rotineira a chamada "endoscopia tripla" (laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia), limitam-se a descrever a frequência de diagnósticos e resultados do tratamento. Perde-se assim uma grande oportunidade de investigação etiológica. Existe uma série de questões a serem estudadas, em particular a identificação de fatores de risco individuais e ambientais na ocorrência de neoplasias primárias múltiplas de VADS.

Unitermos: Neoplasias primárias múltiplas. Diagnóstico. Prevenção.

Keywords: Multiple primary tumors. Diagnosis. Prevention.

* Diretor do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente.

Neoplasias primárias múltiplas

Slaughter (49, 50) e Slaughter et al. (51) descreveram detalhadamente a origem multicêntrica de carcinomas da cavidade oral e apresentaram as implicações clínicas do que chamaram de "campo de cancerização". Sirtori et al. (48) estudaram a origem multicêntrica dos carcinomas laríngeos. Ballantyne (5) assinalou a necessidade de se incluir na margem de ressecção, áreas de mucosa com carcinomas "in situ" e microinvasivos. Alguns pesquisadores (2, 3, 17, 26, 29) observaram alterações nas mucosas traqueal e brônquica em pacientes tabagistas.

Hanlon (19), num estudo sobre carcinomas primitivos múltiplos, observou que a incidência de tumores em diversos locais era semelhante à incidência nos casos em que tais lesões ocorriam isoladamente. Hurt & Broders (25) e Warren & Ehrenreich (55) observaram uma incidência maior de tumores primitivos no mesmo órgão ou em órgãos do mesmo sistema. Esses resultados são totalmente opostos aos verificados por Watson (57). Trabalhos posteriores confirmam a

Endereço para correspondência: Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço - Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

hipótese de que existe realmente uma incidência maior de novas neoplasias em pacientes já tratados de tumores malignos (4, 9, 13, 15, 16, 18, 23, 35-39, 42, 44, 52). Alguns autores (6-8, 40) observaram associação freqüente entre carcinomas laríngeos e pulmonares. Pacientes com carcinomas primitivos das vias aerodigestivas superiores (VADS) apresentam um alto risco de desenvolver outros cânceres, a maioria na cavidade oral, faringe, laringe, pulmão ou esôfago. A razão para esta especificidade é a exposição do epitélio destes órgãos aos mesmos agentes carcinogênicos (15).

A incidência de neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço varia de 3.8% a 27% (15, 30, 32). Durante a última década, o interesse pelo assunto aumentou consideravelmente, porque uma segunda neoplasia primitiva tornou-se a principal causa de morte dos pacientes tratados por neoplasias diagnosticadas precocemente (30). O reconhecimento de que pacientes com câncer inicial são os indivíduos com maior risco de desenvolver carcinomas em áreas de acesso relativamente fácil, oferece excelente oportunidade de estudos epidemiológicos de intervenção (24, 54). Além disso, com um acompanhamento clínico criterioso é possível documentar e tratar uma série de lesões precursoras. Com esta preocupação, alguns estudos têm sido realizados em séries de pacientes submetidos rotineiramente à chamada "endoscopia triplíce" (laringoscopia direta, esofagoscopia e broncoscopia) (1, 20, 34, 43). No entanto, todos limitam-se a descrever a freqüência de diagnósticos e resultados do tratamento. Perde-se assim uma grande oportunidade de investigação etiológica.

Há três anos realizamos um estudo casos-controles retrospectivo ("cohort-nested design") a fim de investigar os fatores de risco para neoplasias primárias múltiplas em pacientes com carcinomas de VADS. Os resultados deste estudo mostraram que pacientes com câncer de VADS apresentam risco de aparecimento de neoplasias 10.7 vezes maior que a população em geral (15, 16).

Schantz *et al.* (46) estudaram a sensibilidade mutagênica de linfócitos de pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço expostos à bleomicina. Pacientes que apresentavam mais que 1% de quebras cromossômicas tinham maior risco de aparecimento de tumores primários múltiplos.

Estudos epidemiológicos realizados na última década, indicam que indivíduos que consomem grandes quantidades de alimentos com caroteno e frutas cítricas, apresentam redução nas taxas de risco para neoplasias de VADS (10, 14). A carcinogênese e a diferenciação celular são processos que se desenvolvem em múltiplas etapas, associadas a alterações moleculares e bioquímicas moduláveis por agentes "quimiopreventivos" (54).

Diversos marcadores celulares associados a transforma-

ção carcinomatosa têm sido investigados na literatura com o objetivo de identificar marcadores de malignização (20). Evidências sugerem que a proteína p53 parece ser um marcador em células transformadas da cavidade oral. O gene p53 existente no cromossoma 17p, comporta-se como um supressor tumoral, que pode ser inativado por mutações (22, 31, 41). A expressão do oncogene ras tem sido um achado comum que pode estar associado ao desenvolvimento de carcinomas de cabeça e pescoço em suas fases iniciais (45).

Diversas informações epidemiológicas sugerem que o Papilomavírus humano do tipo 16 (HPV-16) seja um possível agente etiológico de câncer genital (47, 53, 58). O HPV-16 foi também identificado em carcinomas orais (12, 27, 33).

Investigação diagnóstica

Todos os pacientes devem ser examinados cuidadosamente. O exame loco-regional de rotina consiste em: rinoscopia anterior, rinoscopia posterior, oroscopia, laringoscopia indireta, palpação do pescoço. Os dados são detalhadamente descritos na ficha clínica. No que diz respeito à localização, extensão e tipo macroscópico das lesões, utilizando-se carimbos, os mesmos aspectos são registrados graficamente, desenhando-se em azul as áreas de infiltação e em vermelho as áreas ulceradas.

Estudos radiográficos e tomográficos são empregados segundo julgamento clínico. Todos os pacientes são submetidos aos seguintes exames de rotina: hemograma; tempo de sangramento; tempo de coagulação; dosagem plasmática de uréia, creatinina, glicose, proteínas (total e frações), transferrina, gama GT; HIV; urina tipo I; proctoparasitológico; eletrocardiograma; raio X de tórax nas posições pósterio-anterior e de perfil.

Num estudo que será iniciado brevemente, todos os pacientes serão submetidos a exames endoscópicos sob regime ambulatorial ou hospitalizados, conforme as necessidades e conveniências de cada caso. Sob anestesia tópica e sedação ou sob anestesia geral será realizada laringoscopia direta, traqueobroncoscopia e esofagoscopia. Todas as anormalidades de mucosa verificadas e que sejam suspeitas de alterações pré-neoplásicas ou neoplásicas serão documentadas fotograficamente e biopsiadas. Estes exames serão repetidos anualmente ou sempre que houverem sinais clínicos que indiquem a possibilidade de uma segunda neoplasia primitiva.

O estadiamento clínico utilizado é o proposto pela União Internacional contra o Câncer - TNM (21). Para arrolar os casos nos grupos específicos, leva-se em consideração o conjunto de dados dos exames clínico, radiográficos, endoscópicos, palpação do pescoço e raio X de tórax.

Seguimento dos casos

Todos os pacientes são sistematicamente orientados a procurar o ambulatório médico, caso apresentem qualquer manifestação que possa sugerir a possibilidade de recorrência neoplásica ou de segunda neoplasia primitiva.

Nestas consultas avalia-se os pacientes clinicamente, incluindo de forma sistemática: rinoscopia anterior; oroscopia; laringoscopia indireta; palpação do pescoço.

Semestralmente indica-se raio X de tórax em todos os casos. Na presença de sintomas respiratórios, tais como dispnéia, tosse persistente, expectoração hemoptóica e/ou dor torácica, o raio X de tórax seguido ou não de tomografia computadorizada e traqueobroncoscopia é indicado em qualquer época, de acordo com a avaliação clínica. Anualmente será repetida laringoscopia direta, esofagoscopia e traqueobroncoscopia em todos os casos.

Recidivas, metástases e tumores primários múltiplos

Consideramos recidivas locais, aquelas que ocorrem na área do tumor tratado nas partes moles imediatamente adjacentes a esta região. Como metástases em linfonodos regionais, consideramos as que ocorreram em cadeias linfáticas

não-resssecadas anteriormente. As recidivas em local de esvaziamento cervical prévio são catalogadas como recidivas regionais. Metástases à distância são aquelas que se manifestam em ossos, vísceras ou linfonodos não-regionais (mediastino, axila, retroperitônio). Definimos como recidivas na área do traqueostoma, aquelas que inicialmente se manifestam por lesão ulcerada na transição cutâneo-mucosa desta região. Por outro lado, as recidivas peritraqueostômicas manifestam-se por infiltrações ou nódulos subcutâneos em áreas adjacentes ao traqueostoma, tendo evoluído ou não para a ulceração.

Definimos como segunda neoplasia primitiva, aquelas que correspondem aos seguintes critérios propostos por Warren & Gates (56):

- cada tumor deve apresentar características de malignidade definidas;
- cada tumor deve ser distinto;
- a possibilidade de que um tumor seja metástase do outro deve ser excluída.

De acordo com a época do diagnóstico da segunda neoplasia, os tumores múltiplos são assim classificados:

- simultâneos (diagnosticados simultaneamente);
- sincrônicos (diagnosticados com intervalo inferior a seis meses);
- metacrônicos (diagnosticados com intervalo superior a seis meses).

Summary

The incidence of multiple primary tumors in patients with squamous cell carcinomas of the upper respiratory and digestive systems (URDS) varies from 3.8% to 27%. Patients with early lesions have a high risk of new carcinomas. The main cause of death among these patients is a second malignant tumor. Since most multiple primary tumors arise in areas that can be easily examined, they should be diagnosed at early stages. There is also an excellent opportunity for epidemiologic intervention studies. Furthermore, with a thorough clinical follow-up it is possible to document and treat a series of precancerous lesions. The results of studies on triple endoscopy (direct laryngoscopy, esophagoscopy, bronchoscopy) for diagnosis only describe the frequency of diagnosis and results of treatment. An excellent opportunity for etiologic investigation is lost. Several questions such as the identification of risk factors related to the occurrence of multiple primary tumors remains to be investigated.

Referências bibliográficas

1. ATKINS Jr., J. P., et al. - Value of panendoscopy in determination of second primary cancer: a study of 451 cases of head and neck cancer. Arch Otolaryngol., 110:533-4, 1984.
2. AUERBACH, O., et al. - Carcinoma-in-situ and early invasive carcinoma occurring in the tracheobronchial trees in cases of bronchial carcinoma. J Thorac Surg., 34:298-309, 1957.
3. AUERBACH, O., et al. - Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. New Engl J Med., 265:253-67, 1961.
4. BALDWIN, J. N.; WISNER, R. - Multiple primary neoplasms. Amer J Surg., 111:230-3, 1966.
5. BALLANTYNE, A. J. - Principles of surgical management of cancer of the pharyngeal walls. Cancer, 20:663-7, 1967.
6. CABANÉ, J. M. et al. - Cancer de pulmão como segunda neoplasia primitiva em pacientes tratados por carcinoma laríngeo. An. oto-rino-laring. ibero-am., 12:403-8, 1985.
7. CAHAN, W. G. - Lung cancer associated with cancer primary in other sites. Amer J Surg., 89:494-514, 1955.
8. CAHAN, W. G.; MONTEMAYOR, P. B. - Cancer of the larynx and lung in the same patient: report of 60 cases. J Thorac Cardiovasc Surg., 44:309-19, 1962.
9. CAMPBELL Jr., L. V.; WATNE, A. L. - Multiple primary malignant neoplasms. Arch Surg., 99:401-5, 1969.
10. CANN, C. I.; FRIED, M. P.; ROTHMAN, K. J. - Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. Otolaryngol Clinics North Am., 18:367-88, 1985.
11. COOK, G. B. - A comparison of single and multiple primary cancers. Cancer, 19:959-66, 1966.

12. deVILLIERS, E. M., et al. - Papillomavirus DNA in human tongue carcinomas. *Int J Cancer*, 36:575-578, 1985.
13. FLANNERY, J. T. e col. - Cancer registration in Connecticut and the study of multiple primary cancers, 1935-82. In: GREENWALD, P. Multiple primary cancer in Connecticut and Denmark. Bethesda, National Cancer Institute Monographs, 1985, p.13-24.
14. FRANCO, E. L.; KOWALSKI, L. P.; KANDA, J. L. - Risk factors for oral cancer in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer*, 43:992-1000, 1989.
15. FRANCO, E. L.; KOWALSKI, L. P.; KANDA, J.L. - Risk factors for second cancers of the upper respiratory and digestive systems: a case-control study. *J Clin Epidemiol.*, 44:615-26, 1991.
16. FRANCO, E. L.; KOWALSKI, L. P. - Design options for the study of second cancers. *J Clin Epidemiol.*, 44:629-32, 1991.
17. GRIFFITH, T. E.; FRIEDBERG, S.A. - Histologic changes in the trachea following laryngectomy. *Ann Otol. (St. Louis)*, 73:883-92, 1964.
18. HADJU, S. I.; HAJDU, E. O. - Multiple primary malignant tumors. *J Amer Geriatr Soc.*, 16:16-26, 1968.
19. HANLON, F. R. - Multiple primary carcinomas. *Amer J Cancer (Suppl.)*, (15): 2001-12, 1931.
20. HAUGHEY, B. H., et al. - Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: the case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 101:105-12, 1992.
21. HERMANECK, P.; SOBIN, L. H. (ed.). - TNM Classification of malignant tumors. Paris, Springer-Verlag, 1987.
22. HOLLSTEIN, M., et al. - p53 mutations in human cancer. *Science*, 253:49-53, 1991.
23. HOMSON, R. V.; SCHAFF, B. - Carcinoma of larynx with concurrent or subsequent development of bronchial carcinoma: report of five cases, with autopsy findings. *Surgery*, 39:805-12, 1956.
24. HONG, W. K. et al. - Prevention of second primary tumors with isotretinoin in squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.*, 323:795-801, 1990.
25. HURT, H. H.; BRODERS, A. C. - Multiple primary malignant neoplasms. *J Lab Clin Med.*, 18:765-77, 1993.
26. INCZE, J. et al. - Premalignant changes in normal appearing epithelium in patients with squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract. *Am J Surg.*, 144:401-5, 1982.
27. KASHIMA, H. K. et al. - Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus, and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 99:55-61, 1990.
28. KEARSLEY, J. H. et al. - An immunohistochemical assessment of cellular proliferation markers in head and neck squamous cell cancers. *Br J Cancer*, 61:821-827, 1990.
29. KNUDTSO, K. P. - The pathologic effects of smoking tobacco on the trachea and bronchial mucosa. *Amer J Clin Path.*, 33:310-7, 1960.
30. KOWALSKI, L. P. et al. - Prognostic factors in glottic carcinoma clinical stage I and II treated by surgery and radiotherapy. *Am J Otolaryngol.*, 14:122-27, 1993.
31. LANE, D. P.; BENCHIMOL, S. - p53: oncogene or anti-oncogene? *Genes Dev.* 4:1-8, 1990.
32. LAWSON, W.; SOM, M. - Second primary cancer after irradiation of laryngeal cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 84:771-5, 1975.
33. MADDEN, C. e col. - Human papillomaviruses, Herpes Simplex Viruses, and the risk of oral cancer in men. *Am J Epidemiol.*, 135:1093-1102, 1992.
34. McGUIRT, W. F.; MATTHEWS, B.; KAUFMAN, J. A. - Multiple simultaneous tumors in patients with head and neck cancer: a prospective, sequential panendoscopy study. *Cancer*, 50:1195-9, 1982.
35. MIDER, G. B. et al. - Multiple cancer: a study of other cancers arising in patients with primary malignant neoplasms of the stomach, uterus, breast, large intestine, or hematopoietic system. *Cancer*, 5:1104-9, 1952.
36. MOERTEL, C. G. - Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms. *Ann N Y Acad Sci.*, 114:886-95, 1964.
37. MOERTEL, C. G. - Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer*, 40:1786-92, 1977.
38. MOERTEL, C. G.; DOCKERTY, M. B.; BAGGENSTOSS, A. H. - Multiple primary malignant neoplasms: I. introduction and presentation of data. *Cancer*, 14:221-30, 1961.
39. MOERTEL, C. G.; DOCKERTY, M. B.; BAGGENSTOSS, A. H. - Multiple primary malignant neoplasms. III. tumors of multicentric origin. *Cancer*, 14:238-48, 1961.
40. OCHOA, L. A. O.; BENDITO, A. S. - Neoplasias primitivas dobles en el tracto respiratorio. *Rev Clin Esp.*, 173:215-7, 1984.
41. OGDEN, G. R. e col. - Assessment of p53 protein expression in normal, benign, and malignant oral mucosa. *J Pathol.*, 166:389-394, 1992.
42. OLSEN, J. H. - Second cancer following cancer of the respiratory system in Denmark, 1943-80. In: GREENWALD, P. Multiple primary cancer in Connecticut and Denmark. Bethesda, National Cancer Institute Monographs. 1985, p.309-24.
43. PARKER, R. G.; HILL, J. H. - Panendoscopy in screening for synchronous primary malignancies. *Laryngoscope*, 98:14-9, 1988.
44. PHILLIPS, C.; SHIREY, R. W. - Multiple primary cancer: its prognostic significance. *Acta Un Int Cancr.*, 6:957-63, 1950.
45. RACHMAN, D. G. et al. - Occurrence of p53 deletions and Human Papilloma Virus Infection in Human Head and Neck Cancer. *Cancer Res.*, 52:4832-4836, 1992.
46. SCHANTZ, S. P.; SPITZ, M. R.; HSU, T. C. - Mutagen sensitivity in patients with head and neck cancers; A biologic marker for risk of multiple primary malignancies. *J Natl Cancer Inst.*, 82:1773-5, 1990.
47. SCHNEIDER, A.; KOUTSKY, L. - Natural history and epidemiological features of genital HPG infection. In: MUNOZ, N.; BOSCH F. X.; SHAH, K. V.; MEHEUS, A. (ed.). The epidemiological features of papillomaviruses and cervical cancer. Lyon, IARC Scientific Publications (n 119), 1992, p. 25-52.
48. SIRTORI, C.; LEONARDELLI, G.B.; PAROLARI, P. - Plurifocalità del cancro laringeo e significato di recidiva: studio istopatologico su cento casi. *Arch Ital Otol.*, 74:483-98, 1963.
49. SLAUGHTER, D. P. - The multiplicity of origin of malignant tumors: collective review. *Int Abstr Surg.*, 79:89-98, 1944.
50. SLAUGHTER, D. P. - Multicentric origin of intraoral carcinoma. *Surgery*, 20:133-46, 1946.
51. SLAUGHTER, D. P.; SOUTHWICK, H. W.; SMEJKAL, W. - "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer*, 6:963-8, 1953.
52. THOMA, G. W. - The incidence and significance of multiple primary malignant tumors: a study of 2.346 necropsies from a cancer research hospital. *Amer J Med Sci.*, 247:427-30, 1964.
53. VILLA, L. L.; FRANCO, E. L. F. - Epidemiologic correlates of cervical neoplasia and risk of Human Papillomavirus infection in asymptomatic women in Brazil. *J Natl Cancer Inst.*, 81:332-40, 1989.
54. VOKES, E. E.; WEICHSELBAUM, R. R.; LIPPMAN, S. M.; HONG, W. K. - Head and neck cancer. *New Engl J Med.*, 328:184-94, 1993.
55. WARREN, S.; EHRENREICH, T. - Multiple primary malignant tumors and susceptibility to cancer. *Cancer Res.*, 4:554-70, 1944.
56. WARREN, S.; GATES, O. - Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Amer J Cancer*, 16:1358-414, 1932.
57. WATSON, T. A. - Incidence of multiple cancer. *Cancer (Philad.)*, 6:365-71, 1953.
58. zurHAUSEN, H.; SCHNEIDER, A. - The role of papillomaviruses in human anogenital cancer. In: SALZMANN N. P.; HOWLEY, P. M. (ed). The Papovaviridae (v.2). New York, Plenum Press, 1987, p. 245-63.