

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Faculdade de Odontologia

Marcello Roter Marins dos Santos

**Estudo sócio-demográfico e clinico-patológico
de 61 Casos de Carcinoma de Células
Escamosas de Seio Maxilar Tratados no Instituto
Nacional do Câncer no período de 1997 a 2006**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia,
para obtenção do Título de Mestre em Odontologia,
Área de Concentração em Cirurgia Buco Maxilofacial

Uberlândia

2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Faculdade de Odontologia

Marcello Roter Marins dos Santos

**Estudo sócio-demográfico e clínico-patológico
de 61 Casos de Carcinoma de Células
Escamosas de Seio Maxilar Tratados no Instituto
Nacional do Câncer no período de 1997 a 2006**

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração em Cirurgia e Traumatologia Buco – Maxilo – Facial

Orientador: Prof. Dr. Adriano Mota Loyola

Co-orientadora: Profa. Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Adriano Mota Loyola

Profa. Dra. Elisa Rangel Janini

Profa. Dra. Tânia Alcântara Machado

Uberlândia

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

S237e Santos, Marcello Roter Marins dos, 1978
2013 Estudo sócio-demográfico e clínico-patológico de 61 casos de carcinoma de células escamosas de seio maxilar tratados no Instituto Nacional do Câncer no período de 1997 a 2006 / Marcello Roter Marins dos Santos. -- 2013.
98 f. : il.

Orientador: Paulo Vinicius Soares.
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Inclui bibliografia.

1. Odontologia - Teses. 2. Carcinoma de células escamosas - Teses.
3. Maxilares - Tumores - Teses. 4. Boca - Câncer - Teses. I. Soares, Paulo Vinicius. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. III. Título.

CDU: 616.314

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha família, e em especial a Juliana Roter, minha esposa.

Agradecimentos

Agradeço, primeiramente a Deus, por ter me dado força nos momentos mais difíceis dessa jornada e por ter me protegido até esse momento

Dedico esta tese a Juliana Roter, minha esposa, por toda ajuda, todo empenho, pelo apoio incondicional. Por me ajudar a superar todos os momentos difíceis que atravessei nesta caminhada. Certamente, se não fosse a sua presença ao meu lado, este sonho não teria sido realizado. A dificuldade em sair do Rio era recompensada pelo seu sorriso na minha chegada, ainda que você tivesse com sono por causa da hora Ju, eu te amo!!! Muito obrigado

Dedico aos meus pais, Sara Roter e Luiz Eduardo, pelo apoio, ajuda, pela minha formação, por tudo o que vocês já fizeram por mim. Vocês são meus exemplos.

Dedico aos meus sogros e padrinhos, mas que, para mim, são verdadeiramente pais, Tia Ana Júlia e Tio Nilton Costa. Obrigado por toda ajuda, todo o apoio, serei eternamente grato por tudo que fizeram por mim desde o início.

Ao meu irmão Yulli, por todos ensinamentos de perseverança para atingir os nossos sonhos, você é um vencedor ... Yulli, agradeço a você por tudo, alguns dos melhores momentos da minha vida passei ao seu lado. Obrigado por tudo.

Ao meu irmão Allon, sempre presente em minha vida, torcendo por mim, me ajudando em tudo que precisava, amo muito você ...

Agradeço à minha irmã Sheila que fez o melhor que pôde por mim dentro de seus limites

Ao meu orientador prof. Adriano Mota Loyola, exemplo de dedicação a pesquisa e ao magistério. Sem dúvida, serei eternamente grato, pela oportunidade. Obrigado, por todos ensinamentos, amizade, carinho e pelo acolhimento aqui numa cidade distante. Qualquer forma de agradecimento será pouco por tudo que você fez por mim.

À professora Maria Elisa, responsável direta pelo início desse sonho. Agradeço imensamente a sua ajuda, a considero uma lição de vida e um modelo a ser seguido.

Ao meu grande amigo e eterno professor Valdir Meirelles Junior, sua amizade, seu carinho, seu exemplo como homem e professor sempre me acompanharam desde a graduação, e nesse momento marcante não poderia deixar de te agradecer por todo o seu apoio.

À professora Márcia Grillo por toda ajuda e apoio em diversos momentos da minha, além de ser uma grande incentivadora deste projeto.

À Dra. Ana Lúcia Amaral Eisenberg, por toda presteza, ajuda, sempre solícita às minhas solicitações. Não há palavras para agradecer o carinho e a atenção dados pela senhora.

Ao Dr. Fernando Dias agradeço por toda ajuda e, pela oportunidade de desenvolver este projeto no INCA com sua parceria.

Aos professores Paulo Rogério, Sérgio Vitorino e Karen, muito obrigado por todo apoio, dedicação, ajuda e incentivo.

Ao professor Wladimir Cortezzi e Ellen Brilhante, vocês sempre estarão em meu coração, não tenho palavras para agradecê-los por tudo, se hoje estou aqui devo muito, mas muito mesmo a vocês. Chefe, a você em especial, muito obrigado por ter me ensinado a amar a cirurgia e por ter me dado a primeira oportunidade na vida acadêmica, serei eternamente grato!!!

Ao Sr. Ildálio, Lula, Claudionor, e toda equipe do Arquivo Médico/HC I do INCA por estarem sempre dispostos a me ajudar em todos os momentos.

Aos meus dois grandes amigos e irmãos Rodrigo Gomes e Rafael Netto, não tenho palavras para agradecê-los por toda a ajuda.... Vocês simplesmente foram sempre fantásticos e são grandes participantes dessa conquista.

À minha grande amiga e quase irmã Marina Quintella, sempre com palavras de apoio, e tranquilidade. Me ajudando em tudo que podia e não podia também. Além de cuidar da Ju por mim ...

Obrigado Fernandão, Cazagrande e Gabi. Nem preciso dizer que vocês também me ajudaram (e muito) até aqui. Não tenho palavras para agradecê-los por tudo que já fizeram por mim ...

À Cibeles que sempre foi tão atenciosa e cuidadosa comigo.

À minha grande amiga Tais Reis pela ajuda incansável em todas as coisas, além da atenção dispensada a mim, me fazendo me sentir mais “em casa” aqui em Uberlândia.

As minhas novas e não menos importantes amigas que fiz aqui, Mirna, Débora, Marília, Lara, Angela, Cizelene, Talita, Ana Luisa que me faziam companhia e me descontraíam enquanto estávamos no laboratório

Aos amigos Danilo, Sargenti e Marco Túlio, obrigado pelo apoio e pela convivência.

Ao Dr. Sérgio Almeida, pela imensa ajuda, e auxílio no meu progresso como pessoa e profissional.

À Boopy, por me ensinar a perceber que a felicidade está nas coisas simples da vida e que não é necessário falar para demonstrá-la.

EPÍGRAFE

"Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, pois cada pessoa é única e nenhuma substitui outra.

Cada um que passa em nossa vida, passa sozinho, mas não vai só, nem nos deixa sós; leva um pouco de nós mesmos, deixa um pouco de si mesmo.

Há os que levam muito, mas há os que não levam nada; há os que deixam muito, mas há os que não deixam nada.

Esta é a maior responsabilidade de nossa vida e prova evidente de que duas almas não se encontram por acaso."

Antoine de Saint-Exupéry

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

INCA-MS - Instituto Nacional do Câncer – Ministério da Saúde

cm - centímetro

mm - milímetro

mL - mililitro

M - masculino

F - feminino

TNM - Tamanho/ Linfonodo/ Metástase, segundo a UICC (Union International Against Cancer)

OMS - Organização Mundial de Saúde

CCE – Carcinoma de células escamosas

CCESM - Carcinoma de células escamosas de seio maxilar

CV - Carcinoma verrucoso

CCEP - Carcinoma de células escamosas papilar

CCEB - Carcinoma de células escamosas basalóide

CCF - Carcinoma de células fusiformes

CADEN- Carcinoma adenoescamoso

DIPAT- Divisão de Patologia

UICC- Union International Against Cancer

FPT- Fora de possibilidade terapêutica

SEER- Surveillance, Epidemiology and End Results

RESUMO

As neoplasias do trato sinonasal, em especial aquelas originadas nos seios maxilares, constituem-se um grupo de lesões relativamente raras, contudo extremamente importantes, dada a agressividade de sua evolução. Estas lesões correspondem a aproximadamente de 0,2 a 0,8% de todos os tumores malignos, e 3% dos cânceres da região de cabeça e pescoço. O carcinoma de células escamosas destaca-se como a neoplasia maligna mais freqüente dessa região. A imensa maioria dos dados clínico-patológicos e terapêuticos para os tumores malignos de seio maxilar são baseados naqueles observados para este tipo de lesão. Não conseguimos identificar no Brasil estudos direcionados ao carcinoma de células escamosas dos seios maxilares (CCESM). Um levantamento prévio de prontuários do Instituto Nacional do Câncer do Rio de Janeiro indicou que no período de 10 anos (1997-2006) foi identificada uma amostra de 220 casos de neoplasias acometendo o seio maxilar, número extremamente expressivo em relação àqueles encontrados na literatura. Assim, o presente trabalho, constitui-se em um estudo clínico-patológico dos carcinomas de células escamosas com epicentro em seio maxilar, procurando identificar os principais aspectos sócio-demográficos dos pacientes acometidos, dados da apresentação clínica de tumores, progressão, tratamentos efetuados, e das intercorrências observadas nos pacientes acometidos. Foram levantados, retrospectivamente, todos os casos de neoplasias localizados em fossa nasal e seios paranasais, diagnosticados e/ou tratados na Seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde, situado na cidade do Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006 (dez anos), permitindo um seguimento mínimo de 2 anos. A amostra para estudo foi selecionada considerando neoplasias malignas com origem em seio maxilar determinada a partir da identificação do epicentro de crescimento e o diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas e suas variantes: carcinoma verrucoso, carcinoma de células escamosas basalóide, carcinoma de células escamosas papilar, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células escamosas acantolítico e carcinoma adenoescamoso. Observou-se, nesse trabalho, que os CCESM com suas variantes perfazem 41,5% dos tumores de seio maxilar, sendo não só a lesão mais comum entre os tumores epitilais como também entre todos os tumores aí originados e que essas lesões apresentam-se clinicamente como doença avançada, unilateral, acometendo preferencialmente homens, leucodermas, entre a 5ª e 7ª décadas de vida, com sintomatologia expressa preferencialmente na face e boca e nariz, traduzida pelo aumento de volume, dor, obstrução nasal e epistaxe. Também pôde-se observar que as principais modalidades terapêuticas empregadas foram a cirurgia combinada a radioterapia, radioterapia exclusiva, seguida por cirurgia exclusiva. Os principais tipos de intercorrências observadas em ordem de freqüência foram doença residual (38,8%) e houve uma elevada taxa de óbitos, que aumento de 2 anos (79,3%) a 10 anos (100,0%), com uma taxa global de 84,5%.

ABSTRACT

The Sinonasal tract malignancies, especially those originated in the maxillary sinuses, are a group of relatively rare injuries, but extremely important principally because of the aggressiveness of its development. These injuries represent approximately 0.2 to 0.8% of all malignant tumors, and 3% of cancers of the head and neck region. The squamous cell carcinoma is distinguished as the most common malignancy in this region. In Brazilian literature, there are no studies describing the epidemiologic data of the squamous cell carcinoma of the maxillary sinuses. A preliminary survey of records the National Cancer Institute of Rio de Janeiro showed that, in the period of 10 years (1997-2006), a sample of 220 cases of cancer involving the maxillary sinus were identified, a very significant number compared to those found in the international literature. The present study is a clinical-pathological study of squamous cell carcinomas with the epicenter in the maxillary sinus, seeking to identify the main socio-demographic of patients, data from the clinical presentation of tumors, progression, treatments performed, and the complications observed. All cases of cancer located in the nasal cavity and paranasal sinuses, diagnosed and / or treated in the Section of Head and Neck Surgery of the National Cancer Institute (INCA) - Ministry of Health, located in Rio de Janeiro in the period 1997 to 2006 (ten years), were investigated retrospectively, allowing a minimum of 2 years of follow up. The sample was selected for this study considering malignancies originating in the maxillary sinus measured by the identification of the epicenter of growth and the histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma and its variants: verrucous carcinoma, basaloid squamous cell carcinoma, papillary squamous cell carcinoma, Spindle cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenosquamous carcinoma. This study showed that the CCESM with its variants make up 41.5% of tumors of the maxillary sinus, this lesion is the most common of the epithelial tumors and of all tumors originated in the maxillary sinuses. The CCESM often are diagnosed clinically in advanced decades, unilateral, affecting mainly men, leucoderms, between 5th and 7th decades of life with symptoms expressed generally on the face, mouth and nose, reflected by increased volume, pain, nasal obstruction and epistaxis. Also, It was observed that the major therapeutic modalities were surgery combined with radiotherapy, radiotherapy alone, followed by surgery. The main type of complications observed was residual disease (38.8%) and there was a high rate of deaths, which increased from 2 years (79.3%) to 10 years (100.0%), with an overall rate of 84.5%.

Lista de Figuras

Figura 1. Relação do seio maxilar com as demais estruturas anatômicas do esqueleto craniofacial. (Ilustração adaptada de Myers & Oxford, Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. Surg Oncol Clin Am 13: 169, 2004). Seta vermelha – representa invasão orbitária; Seta azul – representa invasão da fossa nasal; Seta Verde – representa extensão para cavidade oral.....	29
Figura 2 - Distribuição dos 58 casos de CCESM segundo a faixa etária e o sexo dos pacientes.	47
Figura 3 – Distribuição das metástases e recorrências dos observadas na amostra de CCESM estudada.....	62
Figura 4 – Curvas de sobrevida dos pacientes com CCESM em cinco anos, segundo diferentes variáveis analisadas.....	65

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Distribuição das freqüências relativas dos tumores malignos de seio maxilar em relação ao total de neoplasias malignas observadas nos seios paranasais por continente e sexo dos pacientes.*	20
Tabela 2 - Distribuição da freqüência de tumores malignos dos seios maxilares de acordo com o estágio da doença no momento do diagnóstico.	22
Tabela 3 – Distribuição dos casos de carcinoma epidermóide de seio maxilar em diferentes séries de casos publicados na literatura.	26
Tabela 4 – Distribuição dos 140 casos de neoplasias malignas originárias em seio maxilar, segundo o tipo histológico.ϕ.....	46
Tabela 5. Distribuição dos pacientes portadores de CCESM de acordo com o estadiamento clínico observado na primeira vista e a suspeita clínica de linfadenopatia metastática.ϕ	49
Tabela 6 - Distribuição dos diferentes tipos de queixa principal relatadas pelos pacientes portadores de CCESM identificados na primeira consulta, segundo sua topografia e o tipo de sintoma.ϕ	51
Tabela 7 - Distribuição dos diferentes tipos de sinais e sintomas referentes aos 58 casos de CCESM identificados na primeira consulta, segundo tipo e sua topografia.ϕ.....	53
Tabela 8 – Distribuição dos achados imaginológicos dos 58 pacientes portadores de CCESM, de acordo com as estruturas anatômicas comprometidas pelos tumores e o estágio clínico da lesão.ϕ	54
Tabela 9 – Distribuição dos principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos dos CCESM diagnosticados.ϕ	55
Tabela 10 – Distribuição da gradação histológica dos 58 casos de CCESM de acordo com o estadiamento da doença.ϕ	56

Tabela 11 – Distribuição das principais modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento dos 58 casos de CCESM, segundo o estadiamento dos tumores. ^φ	57
Tabela 12 – Distribuição dos pacientes com CCESM submetidos a tratamento exclusivo ou associado de radioterapia. ^φ	58
Tabela 13 – Distribuição dos pacientes de CCESM com lesão residual em função do TNM e a modalidade terapêutica empregada. ^φ	59
Tabela 14 – Distribuição dos pacientes de CCESM com recorrência local em função do estadiamento TNM a modalidade terapêutica empregada. ^φ	60
Tabela 15 – Distribuição da gradação histológica dos 13 casos de CCESM com margens comprometidas de acordo com a classificação TNM ^φ	61
Tabela 16 – Distribuição dos casos de CCESM que evoluíram para óbito segundo o estadiamento da doença e o período de seguimento dos pacientes. ^φ	63
Tabela 17 – Distribuição das metástases regionais, metástases à distância, recorrência e óbitos utilizadas de acordo com o tratamento combinado. ^φ	64

Sumário

1. INTRODUÇÃO	15
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1 Aspectos anatômicos e embriológicos dos seios maxilares.....	17
2.2 Neoplasias malignas do seio maxilar	18
2.2.1 Frequência	19
2.2.2 Apresentação clínica.....	20
2.3. Classificação dos tumores de seios maxilares	24
2.3.1. Carcinoma de células escamosas de seio maxilar	25
2.3.2. Variantes do Carcinoma de Células Escamosas de Seio Maxilar	33
3. PROPOSIÇÃO	40
4. MATERIAIS E MÉTODOS	41
5. RESULTADOS	46
5.1 Carcinoma de células escamosas de seio maxilar	47
5.1.1. Aspectos sócio-demográficos.....	47
5.1.2. Aspectos clínico-patológicos	48
5.2. Variantes do Carcinoma de Células Escamosas	66
5.2.1. Carcinoma Verrucoso	66
5.2.2. Carcinoma de células escamosas basalóide	66
5.2.3. Carcinoma de Células Fusiformes	67
6. DISCUSSÃO.....	69
7. CONCLUSÃO	82
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXO	90

1. INTRODUÇÃO

As neoplasias do trato sinonasal, em especial aquelas originadas nos seios maxilares, constituem-se um grupo de lesões, relativamente raras, contudo extremamente importante dada à agressividade de sua evolução. Estas lesões correspondem a aproximadamente de 0,2 a 0,8% de todos os tumores malignos, e 3% dos cânceres da região de cabeça e pescoço (Barnes *et al.*, 2005).

Do ponto de vista morfológico, a mucosa dos seios maxilares apresenta uma constituição similar aquela observada em outras mucosas, nas quais se observam epitélio de revestimento – neste caso, pseudoestratificado cilíndrico ciliado –, lâmina própria e submucosa mostrando estruturas anexas, representadas, em particular, pelas glândulas mucosas e seromucosas. Neste sentido, pode sediar diferentes tipos de neoplasias.

Desta forma, chamam atenção aquelas originadas no tecido epitelial que constituem o grupo de maior frequência, concorrendo para aproximadamente 70% dos tumores ali diagnosticados. Destacam-se neste grupo o carcinoma de células escamosas (queratinizado e não queratinizado), carcinomas tipo glândula salivar (carcinoma adenóide cístico, carcinoma mucoepidermoide, polimorfo de baixo grau, epitelial-mioepitelial entre outros), carcinomas indiferenciados, carcinoma linfoepitelial, carcinoma de células pequenas neuroendócrino, adenocarcinoma indiferenciado, adenocarcinoma tipo intestinal e não intestinal.

Um aspecto extremamente relevante é que, em geral, independentemente do tipo histológico, as neoplasias malignas sinusais mostram evolução desfavorável, com taxas de sobrevida que chegam a menos de 20% em cinco anos. Parte deste quadro justifica-se pela anatomia sinusal que favorece a progressão insidiosa da neoplasia, com conseqüente atraso no

seu diagnóstico e dificuldades terapêuticas que, somadas, são responsáveis pela alta proporção de óbitos relatada na literatura.

Baseado nestas observações é fundamental conhecer bem os fatores de risco associados a estes tumores, e os detalhes de sua progressão, incluindo sinais e sintomas precoces, além da modalidade terapêutica mais apropriada à obtenção de índices relevantes de cura dos pacientes.

O carcinoma de células escamosas (CCE) destaca-se como a neoplasia maligna mais freqüente dos seios maxilares. A imensa maioria dos dados clínico-patológicos e terapêuticos para os tumores malignos de seio maxilar são baseados naqueles observados para este tipo de lesão. Este fato tem sido justificado pela extrema dificuldade dos diferentes centros oncológicos reunirem casuística constituída por elevado número de casos que permita incluir uma maior diversidade de tipos histológicos de tumores.

Não conseguimos identificar no Brasil estudos direcionados ao carcinoma de células escamosas dos seios maxilares (CCESM). Nesse sentido, a colaboração expressiva com o Instituto Nacional do Câncer (INCA-MS), tem viabilizado o desenvolvimento de pesquisas de cunho epidemiológico e na identificação de fatores diagnósticos e prognósticos de tumores de cabeça e pescoço. A propósito, um levantamento prévio de prontuários dessa instituição indicou que no período de 10 anos (1997-2006) foi identificada uma amostra de 220 casos de neoplasias acometendo o seio maxilar, número extremamente expressivo em relação àqueles encontrados na literatura. Assim, o presente trabalho, se constitui num estudo clínico-patológico dos carcinomas de células escamosas com epicentro em seio maxilar, procurando identificar os principais aspectos sócio-demográficos dos pacientes acometidos, dados da apresentação clínica de tumores, progressão, tratamentos efetuados, e das intercorrências observadas nos pacientes acometidos.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos anatômicos e embriológicos dos seios maxilares

O primeiro relato sobre a anatomia e o significado clínico do seio maxilar foi feito por Nathaniel Highmore em 1651 quando descreveu uma infecção sinusal através de um alvéolo dentário. Desde então, o seio maxilar (antro de Highmore) ganhou relevante importância na área odontológica (Hauman, Chandler e Tong, 2002).

Dentre os seios paranasais, o seio maxilar é o de maior dimensão e o primeiro a desenvolver na vida fetal. A partir do terceiro mês de vida intra-uterina, uma pneumatização secundária semelhante ao seio maxilar, dá início ao seu desenvolvimento em direção ao interior da maxila, por um crescimento a partir da cápsula nasal. As dimensões do seio maxilar ao nascimento são: 10 x 3 x 4 mm, com um volume de cerca de 6 a 8 cm³. O seu crescimento continua rápido até o terceiro ano de vida, quando se torna mais lento até o sétimo ano, ocorrendo então uma expansão mais veloz por mais cinco anos, atingindo na idade adulta cerca de 15 cm³ (mL) de volume (40 x 26 x 28 mm) (Pikos, 1999; Hauman, Chandler e Tong, 2002; Myers & Oxford, 2004).

Geometricamente, podemos considerar o seio maxilar como sendo semelhante a uma pirâmide invertida, delimitada por quatro paredes ósseas, sendo a base a parede lateral da cavidade nasal, e o ápice delimitado pelo zigoma (Kim et al, 2003; Hauman, Chandler e Tong, 2002).

O ponto de maior profundidade do seio maxilar é usualmente situado na região das raízes dos primeiros e segundos molares (Hauman *et al.*, 2002).

O seio maxilar é revestido em toda sua extensão pela mucosa respiratória similar a da cavidade nasal e de outros seios paranasais, composta de três estruturas: do tipo pseudoestratificado cilíndrico ciliado (epitélio shneideriano ou respiratório), lâmina própria e periósteo. A espessura da

membrana do seio maxilar tem cerca de 0,3 mm a 0,8 mm. Nos seios maxilares, o epitélio é mais fino que aquele encontrado em outros seios paranasais. A lâmina própria consiste de uma fina camada de tecido conjuntivo com poucas fibras elásticas, sendo mais fina na parede medial, permeado por numerosas glândulas seromucosas, estando o periósteo em íntimo contato com a lâmina própria, recobrando-a (Hauman *et al.*, 2002; Pikos, 1999).

O exame imaginológico do seio maxilar, é um dos métodos mais eficazes na sua avaliação, representado por uma gama muito grande de exames, tais como: radiografias periapical, oclusal, ortopantomográfica (panorâmica) dos maxilares, radiografias lineares (pósterio-anterior, submento-vértice, perfil, antero-posterior). Ademais, informações significantes são ainda obtidas com a utilização de tomografia computadorizada e ressonância magnética (Hauman *et al.*, 2002).

2.2 Neoplasias malignas do seio maxilar

Entre uma gama variada de sinusopatias paranasais, merecem destaque as de natureza neoplásica, especialmente pela sua associação a altos níveis de morbidade e mortalidade. Os tumores malignos dos seios paranasais, em particular, constituem-se lesões com características distintas dos outros tumores de cabeça e pescoço. Além de infreqüentes (raro para alguns tipos), apresentam um amplo espectro de variações morfológicas, e são, usulamente, diagnosticados em estágios avançados. Todos esses fatores dificultam a comparação de resultados relativos à incidência e prevalência, dos diferentes tipos histológicos, ao comportamento clínico, a sistematização de protocolos terapêuticos e a percepção de seu prognóstico (Bhattacharyya, 2003; Cabrerizo *et al.*, 2007).

Um aspecto ainda bastante controvertido no estudo destas doenças é a sua etiologia. Genericamente, diferentes fatores ambientais tais como pó de madeira, solventes orgânicos, conservantes, fumo e álcool têm sido relatados como fatores de risco potenciais para estas lesões (Götte & Hörmann, 2004; Barnes *et al.*, 2005).

2.2.1 Frequência

Os tumores malignos de seios paranasais correspondem a menos de 1% (sendo citado como de 0,2% a 0,5%) dos cânceres do corpo humano (Chaudry *et al.*, 1960; Marchetta *et al.*, 1969; Le *et al.*, 1998; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers & Oxford, 2004; Cabrerizo *et al.*, 2006). No tocante a frequência das neoplasias malignas no trato sinonasal, as estatísticas mais frequentemente citadas denotam que estas lesões perfazem cerca de 3% dos tumores malignos da região de cabeça e pescoço, não ultrapassando 5% dos casos (Myers *et al.*, 2002; Hoppe *et al.*, 2007), e 6% dos tumores da região do ouvido, nariz e garganta (Blanch *et al.*, 2004). Em um estudo epidemiológico descritivo realizado pela International Agency for Research on Câncer (IARC, Lyon, França), Muir e Nectoux (1980) chegaram a considerá-los o terceiro grupo de tumores mais freqüentes na região de cabeça e pescoço. Ademais, outros estudos afirmam que eles representam 15% das neoplasias do trato aerodigestivo superior, e 40% dos tumores malignos das vias aéreas superiores. (Frazell & Lewis, 1963; Chaudry *et al.*, 1960; Tabb & Barranco, 1971; Goepfert *et al.*, 1983; Schwaab *et al.*, 1997; Paulino *et al.*, 1998; Dulguerov *et al.*, 2001; Choi *et al.*, 2004; Thompson, 2006).

Muito embora os tumores malignos dos seios paranasais sejam incomuns, a maior proporção deles (acima de 60%) se origina nos seios maxilares (Muir e Nectoux, 1980; Bhattacharyya, 2003; Blanch *et al.*, 2004; Barnes *et al.*, 2005; Thompson, 2006).

Na literatura, temos observado uma relativa escassez de dados epidemiológicos sobre tumores malignos de seio maxilar. Quando são relatados, em geral, constituem-se parte de uma amostra de tumores de seios paranasais, cuja incidência varia de 0,8-1 caso/100.000 indivíduos por ano entre homens e 0,4 caso/100.000 indivíduos por ano entre mulheres (Cabrerizo *et al.*, 2007).

Na Tabela 1, podem-se observar freqüências relativas à ocorrência dos tumores malignos em seio maxilar em relação aos seios paranasais.

Tabela 1 – Distribuição das freqüências relativas dos tumores malignos de seio maxilar em relação ao total de neoplasias malignas observadas nos seios paranasais por continente e sexo dos pacientes.*

Continente	Países	Masculino (%)	Feminino (%)
África	Nigéria e Uganda	49,1 – 56,3	60,6 – 63,6
América do Sul	Brasil	70,0	50,0
América Central	Cuba, Porto Rico	26,2 – 53,6	25,3 – 45,0
América do Norte	EUA, Canada	26,8 – 63,0	28,1 – 50,0
Ásia	India, Israel, Japão	27,5 – 92,1	35,5 – 96,4
	Austria, Finlândia,		
	Hungria, Itália, Holanda,		
Europa	Noruega, Polônia,	28,9 – 90,0	21,4 – 80,0
	Espanha, Suécia,		
	Inglaterra		
Oceania	Austrália e Nova Zelândia	28,1 – 31,9	20,9 – 78,6

* Baseado nas seguintes referências: Muir, CS, Nectoux, J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. *J Clin Otolaryngol.* 1980; 5(3): 195-211.; Cantú, G et al. Lymph Node Metastases in Malignant Tumors of the Paranasal Sinuses. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2008; 134(2):170-177.

2.2.2 Apresentação clínica

2.2.2.1. Aspectos sócio-demográficos

A maior parte dos estudos com base em estudos de grandes séries de neoplasias malignas de seios maxilares aponta uma predominância de diagnósticos associados aos indivíduos leucodermas e uma proporção entre homens e mulheres de 2,3:1 (Waldron *et al.*, 2000; Myers & Oxford, 2004). Frequentemente, a idade do diagnóstico tem se situado entre a sexta e sétima décadas de vida, com uma média etária variando entre a quinta e sétima décadas de vida (Spratt & Mercado, 1965; Muir & Nectoux, 1980; Paulino *et al.* 1998; Le *et al.*, 1999; Waldron *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Resto & Deschler, 2004; Howard, Lund e Wei, 2006; Cabrerizo *et al.*, 2007; Ariyoshi *et al.*, 2008). Ressalta-se, todavia, que uma crescente incidência tem sido descrita a partir da quarta década de vida (Myers & Oxford, 2004).

2.2.2.2. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas que acompanham a apresentação clínica destas lesões são predominantemente identificados com aqueles observados para grupos dos carcinomas que constituem as neoplasias malignas mais freqüentes nesta topografia. Em geral, os tumores apresentam história de longa evolução e uma sintomatologia relativamente típica, condicionada pelo sítio anatômico de ocorrência. A sintomatologia abrange sinais e sintomas nasais, bucais, auriculares, oftálmicos e faciais. Usualmente, são indistinguíveis dos sinais de gripe ou alergia (Dulguerov & Allal, 2006). Em algumas séries de casos, a obstrução nasal tem sido identificada como o sintoma mais comumente relatado pelos pacientes, sendo também o sinal mais frequentemente observado pelos profissionais, chegando a ser identificado em até 63% dos casos (Tabb & Barranco, 1971; Jackson *et al.*, 1977; Blanch *et al.*, 2000; Calderón-Gardicuenàs *et al.*, 2000; Myers *et al.*, 2002). Ademais, também tem sido descrito uma associação com epistaxe, coriza e dor facial (Blanch *et al.*, 2000; Calderón-Gardicuenàs *et al.*, 2000). Sintomas unilaterais como epistaxe recorrente e obstrução nasal podem ser indicativas também de malignidade e deveriam ser observados com especial atenção (Resto & Deschler, 2004). Outras séries chamam atenção para a presença de aumento volumétrico facial (região zigomática e da bochecha) como o sinal mais frequentemente identificado tanto pelo paciente quanto pelo profissional (Miyaguchi *et al.*, 1990; Jiang *et al.*, 1991; Qureshi *et al.*, 2006). Em outros estudos, a dor se apresenta como o sintoma mais comumente encontrado, relatada por até 59% dos pacientes (Waldron *et al.*, 2000; Myers *et al.*, 2002).

A presença de odontalgia, mobilidade dentária, queixas oftálmicas, *déficit* nervoso, tumoração e trismo tem sido associada a um prognóstico desfavorável (Thompson, 2006).

2.2.2.3 Características de crescimento

Em geral, as neoplasias malignas dos seios maxilares apresentam-se como lesões que ultrapassam os limites anatômicos sinusais, afetando outras topografias contínuas e contíguas. Usualmente, seu diagnóstico é realizado como doença avançada compreendendo lesões com dimensões T3 e T4 ou

nos estágios (TNM) III e IV. Na apresentação, grande relevância tem sido dada ao acometimento orbitário, em função de sua associação com o prognóstico desfavorável. Em torno de 7% a 52% dos tumores têm sido diagnosticados com invasão orbitária, freqüências estas na dependência do tipo tumoral e tempo de evolução da lesão (Jiang *et al.*, 1991; Paulino *et al.*, 1998; Carrau *et al.*, 1999; Waldron *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001). Em apenas 25% dos casos a doença encontra-se confinada aos seios maxilares (Resto & Deschler, 2004). A Tabela 2 mostra algumas séries importantes de neoplasias malignas de seio maxilar e aspectos relativos ao seu estadiamento no momento do diagnóstico.

Tem sido relatado que de 5% a 15% dos pacientes apresentam-se na primeira consulta com linfadenopatia metastática (Le *et al.*, 2000; Myers *et al.*, 2002; Bhattacharyya, 2003). Ao passo que, em séries que apresentam uma maior freqüência de tumores em estágio avançado, este índice variou entre 20 e 25% (Lavertu *et al.*, 1989; Jiang *et al.*, 1991; Stern *et al.*, 1993; Paulino *et al.*, 1997; Dulguerov *et al.*, 2001).

Tabela 2 - Distribuição da freqüência de tumores malignos dos seios maxilares de acordo com o estágio da doença no momento do diagnóstico.

Autor	Ano	Período	N*	Doença Inicial (T1/T2)	Doença Avançada (T3/T4)
Badib <i>et al</i>	1969	1925-1965	268	21,3%	78,7%
Gallagher & Boles	1970	1955-1964	56	23,2%	76,7%
Paulino <i>et al</i>	1998	1969-1995	48	12,5%	87,5%
Jiang <i>et al</i>	1991	1969-1985	73	17,4%	82,6%
Le <i>et al</i> ^{a,b}	1999/2000	1959-1996	97	8,25%	91,75%
Waldron <i>et al</i>	2000	1976-1993	110	16,0%	84,0%
Hayashi <i>et al</i>	2001	1977-1997	74	12,2%	87,8%
Dulguerov <i>et al</i>	2001	1975-1994	103	21,0%	79,0%
Myers <i>et al</i>	2002	1980-1997	80	8,75%	91,25%
Bhattacharyya ^c	2003	1988-1998	650	22,0%	87,5%
Cantù <i>et al</i>	2008	1968 – 2003	399	39,1%	60,9%
Ariyoshi <i>et al</i> ^d	2008	2002	46	13,0%	87,0%

* (N) – número de pacientes avaliados no estudo.

a - Le QT, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Treatment of Maxillary Sinus Carcinoma: A comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. *Cancer*. 1999; 86(9): 1700-1711.

b - Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee We, Goffinet DR. Lymph Node Metastasis in Maxillary Sinus Carcinoma. *Int J Radiation Oncology Phys*. 2000; 46(3): 541-549.

c - Trabalho realizado utilizando os dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)* com dados de múltiplos centros dos Estados Unidos da América.

d – Trabalho realizado a partir de dados coletados em 148 instituições japonesas, tendo sido avaliados 50 neoplasias de seio maxilar. Neste estudo, os autores disponibilizaram somente os estadiamento dos tumores epiteliais.

2.2.2.4 Prognóstico

Segundo a literatura, os seguintes fatores têm sido considerados relevantes na formulação do prognóstico dos tumores malignos de seio maxilar: idade, dimensão tumoral (estadiamento T), estadiamento (TNM), invasão orbitária e da fossa pterigomaxilar, metástases regionais e a distância, tipo e gradação histológica tumoral (Waldron *et al.*, 2000; Bhattacharyya, 2003; Patel & Shah, 2005). Além disto, têm sido consideradas nesta avaliação a modalidade e a sequência do tratamento empregado (Lavertu *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2001; Carrilo *et al.*, 2005). Pelos dados acumulados da literatura, o índice de sobrevida é baixo, sendo maior para doenças diagnosticadas em estágios precoces, independentemente da histogênese tumoral (Dulguerov *et al.*, 2001; Bhattacharyya, 2003).

A localização do tumor no interior do seio maxilar em relação a um plano imaginário, denominado de linha de Ohngren – traçada do canto externo do olho inferiormente e lateralmente ao ângulo da mandíbula ipsilateral – tem sido identificado como de supra e de infraestrutura. Em geral, os tumores de supraestrutura têm apresentado um prognóstico menos favorável, dada a sua proximidade com estruturas nobres do esqueleto crânio-facial, tais como órbita e base de crânio (Myers & Oxford, 2004; Resto & Deschler, 2004).

Estudos de meta-análise têm mostrado que a sobrevida global tem melhorado no passar das décadas, elevando-se de 26% em 1960, para aproximadamente 45% nos anos 90 (Dulguerov *et al.*, 2001; Cantù *et al.*, 2008).

Com relação a metástases linfonodais, a literatura tem evidenciado sua presença em torno de 12% a 22% após 5 anos do tratamento. A propósito, a presença de linfonodo positivo está fortemente associada a um alto risco de metástases distantes. Além disto, tem sido considerado um fator prognóstico

independente, associado a baixa expectativa de sobrevida. Nestas situações, o tratamento indicado tende a ser mais agressivo, com a inclusão de esvaziamento cervical (Miyaguchi *et al.*, 1990; Jiang, *et al.*, 1991; Alvarez *et al.*, 1995; Le *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Dulguerov & Allal, 2006; Cantù *et al.*, 2008).

2.3. Classificação dos tumores de seios maxilares

A classificação dos tumores dos seios maxilares, independentemente de seu comportamento biológico, segue as orientações gerais da Organização Mundial de Saúde (OMS) para os tumores malignos da cavidade nasal e dos seios paranasais. Esta classificação considera primariamente dois grandes grupos baseados em sua histogênese: epiteliais e não epiteliais. No primeiro incluem-se o CCE e seus subtipos, o carcinoma linfoepitelial, o carcinoma nasossinusal indiferenciado, neoplasias malignas de glândulas salivares, adenocarcinomas não salivares (intestinal e não intestinal) e os tumores neuroendócrinos. No segundo grupo, encontram-se os tumores de tecido mole, tumores ósseos e cartilagosos, os hematolinfóides, neuroectodérmicos e os de células germinativas. Ademais, a OMS ainda considera separadamente um grupo de tumores secundários, conceituados como tumores metastáticos originados de tumores primários de outros sítios, sem continuidade com os seios paranasais (Barnes *et al.*, 2005).

Analizando grandes séries de tumores malignos de seios maxilares constituídas por um maior número de casos, pode-se perceber uma prevalência de tumores epiteliais, com freqüências relativas superiores a cerca de 60% (Muir & Nectoux, 1980; Paulino *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 2002). Neste grupo, os mais freqüentes foram os carcinomas epidermóides, cuja freqüência tem sido relatada entre 39,1% e 87,5%, sendo também o tumor mais freqüente entre todos os tumores do trato sinonasal (Muir & Nectoux, 1980; Paulino *et al.*, 1998; Myers *et al.*, 2002; Bhattacharyya 2003; Cabrerizo *et al.*, 2006; Ariyoshi *et al.*, 2008; Cantù *et al.*, 2008).

2.3.1. Carcinoma de células escamosas de seio maxilar

O carcinoma de células escamosas do seio maxilar (CCESM) (carcinoma espinocelular, carcinoma epidermóide), assim designado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), é a neoplasia epitelial maligna originada da mucosa do seio maxilar, incluindo os subtipos queratinizantes e não queratinizantes (Barnes *et al.*, 2005).

Quando analisados a partir do grupo de neoplasias epiteliais, os CCESM têm representado de 49% a 87% das lesões malignas (Osborn & Winston, 1961; Spratt & Mercado, 1965; Jiang *et al.*, 1991; Paulino *et al.*, 1998; Le *et al.*, 1999; Waldron *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Bhattacharyya, 2003; Cabrerizo *et al.*, 2006 ;Cantù *et al.*, 2008).

Como foi citado anteriormente, o CCESM é o tumor maligno mais encontrado na região de seio maxilar (Muir & Nectoux, 1980; Paulino *et al.*, 1998 ; Dulguerov *et al.*, 2001; Bhattacharrya, 2003; Barnes *et al.*, 2005; Thompson, 2006; Cantù *et al.*, 2008 ; Nishimura *et al.*, 2008).

Muir e Nectoux (1980), em um trabalho epidemiológico clássico que analisou a frequência de ocorrência das lesões malignas em seio maxilar, observaram que o CCESM concorreu para aproximadamente 51% dos casos diagnosticados no complexo cavidade nasal/seios paranasais. Nesta amostra, houve uma leve predominância de pacientes do sexo masculino (57,4%). Diferentes séries relatadas na literatura mostram variações na frequência dos CCESM: enquanto nos países ocidentais, há uma variação entre 39% e 63% (Myers *et al.*, 2002; Bhattacharyya, 2003; Cantù *et al.*, 2008), nos países orientais tem chegado a 88% (Nishino *et al.*, 2000; Nishimura *et al.*, 2008) (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos casos de carcinoma epidermóide de seio maxilar em diferentes séries de casos publicados na literatura.

<i>Autor</i>	<i>País</i>	<i>Período</i>	<i>N¹</i>	<i>CEC</i>	<i>Outros Tu Ep²</i>	<i>Tu N Ep³</i>
Myers et al, 2002	EUA	1980-1997	98	62,25%	19,4%	9,20%
Paulino et al, 1998	EUA	1969-1995	48	87,5%	10,3%	-----
Le et al ^{a, b}	EUA	1959-1996	97	59,8%	40,2%	-----
Cabrerizo et al, 2006	Espanha	1994-2004	15	73,4%	26,4%	-----
Dulguerov et al, 2001	EUA /Suíça	1975-1994	103	60%	40%	-----
Carrillo et al, 2005	México	1981-2001	109	71,5%	28,5%	-----
Cantù et al, 2008	Itália	1968-2003	399	39,1%	40,6%	-----
Muir & Nectoux, 1980 ^c	Mundial	1968-1972	3069	53,7%	12,4%	1,8%
Jiang et al, 1991	EUA	1969-1985	73	49,3%	50,7%	-----
Spratt & Mercado, 1965	EUA	1940 -1964	69	78,2%	1,5%	-----
Osborn & Winston, 1961	Inglaterra	1948-1959	63	55%	5%	-----
Waldron et al, 2000	Canadá	1976-1993	110	86%	14%	-----
Battacharyya, 2003 ^d	EUA	1988-1998	650	61,7%	16,9%	-----

1 – N – número de casos totais de cada série

2 – Outros Tu Ep – Outros tumores Epiteliais

3 – Tu N Ep – Tumores não Epiteliais

a - Le QT, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Treatment of Maxillary Sinus Carcinoma: A comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. Cancer. 1999; 86(9): 1700-1711.

b - Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee We, Goffinet DR. Lymph Node Metastasis in Maxillary Sinus Carcinoma. Int J Radiation Oncology Phys. 2000; 46(3): 541-549.

c – Trabalho realizado pela International Agency for Research on Cancer (IARC) com os dados de múltiplos centros de diferentes países, abrangendo os cinco continentes.

d – Trabalho realizado utilizando os dados do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) com dados de múltiplos centros do Estados Unidos da América.

Nos Estados Unidos da América, a incidência anual de CCE de seios paranasais é de cerca de 1 caso/100.000 habitantes/ano, números semelhantes ao da população ocidental (0,3 a 1 caso/100.000 habitantes) (Myers & Oxford, 2004). Em alguns países asiáticos essa frequência é maior, atingindo patamares de 2.6 casos/100.000 habitantes/ano (Jiang, *et al.*, 1991; Myers & Oxford, 2004; Cabrerizo *et al.*, 2007).

Historicamente, o fator de risco mais associado aos CCESM é o pó da serragem e da madeira, sobretudo o pinho e o abeto, inspirados no ambiente

de trabalho (Götte & Hörmann, 2004; Barnes *et al.*, 2005; Cabrerizo *et al.*, 2007; d' Errico *et al.*, 2009). O álcool e o fumo têm sido relacionados entre os seus principais agentes etiológicos, apesar de esta associação não ser tão forte quanto aquela observada para outras neoplasias malignas de cabeça e pescoço (Oikawa *et al.*, 2007). O tabagismo, exposição ocupacional a conservantes alimentares, fibras, materiais plásticos, borrachas, tintas, materiais cosméticos, de pintura e fotográficos tem sido associados exclusivamente aos indivíduos do sexo masculino com CCESM (Götte & Hörmann, 2004; Barnes *et al.*, 2005; Dulguerov & Allal, 2006; Cabrerizo *et al.*, 2007). Tem sido também relatado, que muitos pacientes portadores de neoplasias malignas de seios paranasais tiveram exposição a estes agentes carcinogênicos por mais de 10 anos (Myers & Oxford, 2004). Todavia, em função da raridade destes tumores, ainda persistem dificuldades associadas a tumorigênese sinusal, em especial aqueles considerados ambientais e de natureza genética (Resto & Deschler, 2004; Barnes *et al.*, 2005).

Dados extraídos de séries de pacientes portadores de CCESM revelam uma predominância do sexo masculino, com uma proporção em relação às mulheres de 2,3:1. Uma maior frequência de diagnósticos tem sido realizado em indivíduos da quinta a sétima década de vida, cuja idade média tem se situado entre 55-65 anos de idade (Calderón-Guardidueñas, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Barnes *et al.*, 2005; Qureshi *et al.*, 2006; Oikawa *et al.*, 2007).

A maioria dos CCESM (cerca de 75% a 90%) tem sido diagnosticada como doença avançada, tanto com base na dimensão da doença, neste caso T3 e T4, como com base no estadiamento clínico da doença (TNM), reconhecidos como EIII e EIV (Lavertu *et al.*, 1989; Stern *et al.*, 1993; Itami *et al.*, 1998; Tiwari *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Barnes *et al.*, 2005).

Tem sido relatado na literatura que o diagnóstico precoce dos CCESM é desafiador tendo em vista a semelhança dos sintomas com aqueles da sinusite crônica, rinite alérgica, resfriado. Além disto, a sintomatologia nas fases iniciais (T1 e T2) é reduzida ou mesmo ausente, tendo em vista o espaço livre da

cavidade sinusal, propício ao crescimento tumoral (Nishimura *et al.*, 2008). Ademais, alguns casos são acompanhados de infecção secundária com drenagem de secreção purulenta, tornando o diagnóstico precoce mais ainda difícil. Associa-se a este fato, o uso da antibioticoterapia em alguns casos que atenua os sintomas da doença pela redução do processo infeccioso secundário associado. Esta abordagem acaba por induzir uma redução da sintomatologia presente, levando, conseqüentemente, para interrupção do processo investigativo de outras possibilidades diagnósticas (Thompson, 2006).

Ao exame físico, entre os principais sinais observados nos pacientes portadores de CCESM na primeira visita têm sido destacados: o aumento de volume facial (60%), aumento de volume oral (42%), aumento de volume intranasal (10%) e tumoração cervical (8%) (Qureshi *et al.*, 2006). Em relação, aos sintomas relatados pelos pacientes na primeira visita, dados extraídos da literatura revelam que os principais achados referidos pelos pacientes são: aumento de volume facial (50 – 80%), obstrução nasal (50 – 70%), coriza nasal (37% – 70%), epistaxe (35 – 53%), lacrimejamento (50%), dor (40 – 50%), exoftalmia (20 – 42%), alterações visuais (14% – 25%). Quando os sinais e sintomas são analisados por região anatômica, observamos uma maior concentração na região facial (34%), seguida da nasal (28%), oftálmicas (19%) e oral (19%) (Chaudry *et al.*, 1960; Tabb & Barranco, 1971; Miyaguchi *et al.*, 1990; Wieneke *et al.*, 1999; Waldron *et al.*, 2000; Nishimura *et al.*, 2008).

Cronologicamente, os sintomas mais tardios incluem aumento de volume facial e parestesia na região da hemi-face, devido à compressão do nervo maxilar no interior do tecido mole e do nervo infra-orbitário. A expansão inferior da lesão causa a presença de uma massa para cavidade oral em palato e rebordo alveolar. O crescimento posterior do tumor leva a invasão da musculatura pterigóidea, o que resulta na presença clínica de trismo. Sintomas auriculares sugerem associação com acometimento dos processos pterigóideos. (Thompson, 2006) (Figura 1).

Com a progressão do tumor nota-se destruição ou erosão óssea das paredes do seio maxilar, além de uma possível extensão em direção ao palato

duro e o meato nasal médio. Na persistência do crescimento tumoral há a invasão da parede posterior do seio maxilar, tecido subcutâneo, parede medial e assoalho orbitário, fossa pterigóidea e seios etmoidais. Tumores com maiores dimensões tendem a invadir o conteúdo orbitário anterior, pele, fossa infratemporal, lâmina cribiforme do etmóide, seio frontal e esfenoidal, ápice orbitário, dura mater, cérebro, fossa craniana média, nervos cranianos (à exceção da divisão maxilar do nervo trigêmio), nasofaringe e clivus (Resto & Deschler, 2004; Thompson, 2006). Esta descrição poderá ser melhor viusalizada na Figura 1, que ilustra a relação do seio maxilar com outras estruturas anatômicas do esqueleto crânio-facial.

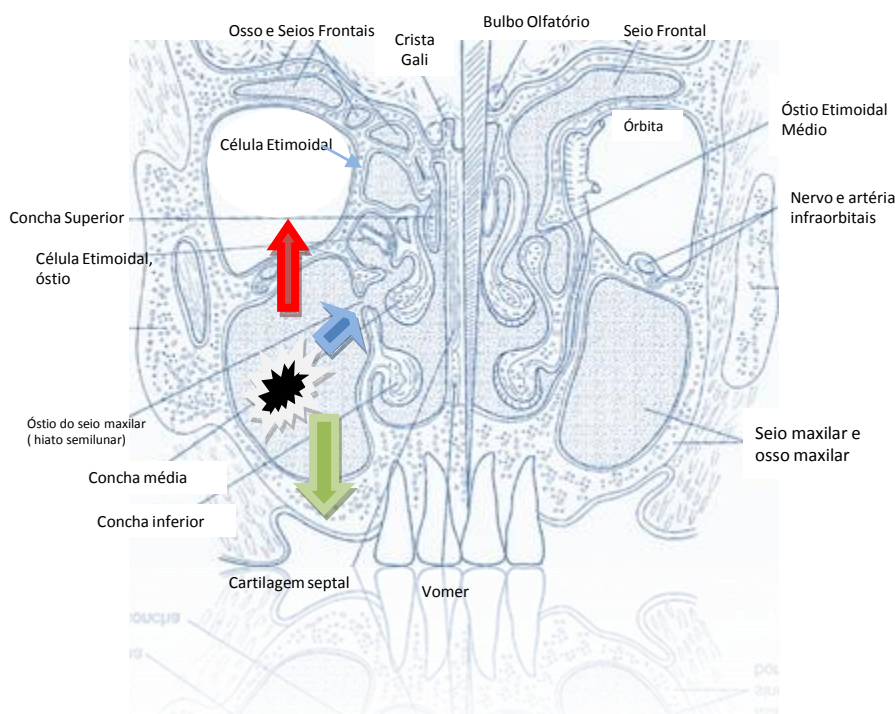


Figura 1. Relação do seio maxilar com as demais estruturas anatômicas do esqueleto craniofacial. (Ilustração adaptada de Myers & Oxford, Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. Surg Oncol Clin Am 13: 169, 2004). Seta vermelha – representa invasão orbitária; Seta azul – representa invasão da fossa nasal; Seta Verde – representa extensão para cavidade oral.

O acometimento orbitário pelos CEC de seio maxilar tem sido relatado em mais de 40% dos casos, podendo ser observado, segundo dados da

literatura, em até 80% dos casos. Este fato tem sido associado ao crescimento tumoral, causando a erosão das paredes sinusais e invasão orbitária através do ducto naso-lacrimonal, fissura infra-orbitária, via estruturas nervosas, ou através da destruição óssea do assoalho orbitário. As principais consequências descritas como associadas a este padrão de crescimento tem sido a proptose ocular, diplopia, perda da visão, graus variáveis de oftalmoplegia, parestesia infra-orbitária e a possibilidade de invasão do espaço perineural podendo comprometer a função dos nervos cranianos (Carrau *et al.*, 1999; Hayashi *et al.*, 2001; Thompson, 2006).

Vários trabalhos têm mostrado que o acometimento de linfonodos cervicais dos tumores de seio maxilar é raro, variando de 4% a 16% (Le *et al.*, 2000; Battacharyya, 2003). Porém, no caso específico CCESM, observa-se uma taxa descrita de 8,2% a 28% no momento do diagnóstico (Lavertu *et al.*, 1989; Jiang *et al.*, 1991; Le *et al.*, 1999; Hayashi *et al.*, 2001; Dulguerov & Allal, 2006; Thompson, 2006; Cantù *et al.*, 2008).

Histologicamente, a maior parte dos tumores apresenta-se como moderado e pobremente diferenciados, com frequências variando entre, aproximadamente, 60% e 90%; cerca de 10% a 40%, dos casos tem sido classificados como lesões bem diferenciadas (Hayashi *et al.*, 2001; Qureshi *et al.*, 2006).

O tratamento do CCESM tem sido descrito como um desafio, decorrente da imensa dificuldade em encontrar uma modalidade ideal ou que esteja associada a um maior índice de sucesso. Isto, em parte, deve-se a localização dos tumores que envolvem em alguma fase do seu crescimento estruturas nobres do esqueleto crânio-facial. Antes da década de 1960, estes tumores eram usualmente tratados com a ressecção cirúrgica total, seguida de radioterapia. No entanto, os resultados obtidos eram muito insatisfatórios, associados a elevados índices de recorrência local. Concomitantemente, esta abordagem se mostrava incapaz de devolver a estes pacientes uma qualidade “de vida”, que viabilizasse a sua reinserção na sociedade. No entanto, o gradual desenvolvimento da radioterapia e da quimioterapia, constituíram-se

em outras importantes opções de tratamento para estes tumores (Sato *et al.*, 1970; Lavertu *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2001; Guntinas-Lichius *et al.*, 2007).

Assim, muito embora nos últimos 40 anos, o tratamento combinado tenha sido usado para a abordagem dos CCESM, ainda hoje permanecem controvérsias quanto à determinação da sequência terapêutica tida como ideal. Esta situação reflete uma preocupação em tornar o tratamento menos lesivo às estruturas anatômicas vizinhas ao tumor, minimizando assim a morbidade inerente ao tratamento, traduzida pelo prejuízo estético-funcional ao paciente.

A modalidade de tratamento locoregional para o CCESM mais usada é a combinação de radioterapia e ressecção cirúrgica, numa frequência superior a 40%. O segundo tratamento mais empregado é a radioterapia exclusiva (Lavertu *et al.*, 1989; Itami *et al.*, 1998; Hayashi *et al.*, 2001; Popović & Milisavljejić, 2004; Myers & Oxford, 2004; Qureshi *et al.*, 2006; Guntinas-Lichius *et al.*, 2007). No entanto, visando a preservação orgânica e a introdução de maior morbidade, têm sido proposto uma terapia combinada, a partir do uso de quimioterapia regional intra-arterial, radioterapia e cirurgia (Nishimura *et al.*, 2008). Outro aspecto relevante que se tem observado é que o tratamento combinado a partir dos anos de 1960 tem proporcionado uma queda dos índices de recorrência local (Itami *et al.*, 1998; Hayashi *et al.*, 2001).

Entre as principais intercorrências pós-terapêuticas observadas, a recorrência locoregional e o aparecimento de metástases representam, em conjunto, 40% dos eventos. O tempo médio de sua ocorrência foi aproximadamente de 10 meses após o término do tratamento, sendo praticamente todas observadas em até 2 anos. Taxas de recorrências locais têm sido relatadas numa magnitude variando de 12,2% a 37,5%. Dados da literatura revelam que o estadiamento T influencia diretamente na frequência de recorrência local, com este índice passando de 50% para os pacientes estadiados como T3, e para 68,75% dos indivíduos tidos como T4. Outro fator que tem sido descrito, que também eleva a taxa de recorrência local, é a radioterapia pós-operatória, onde os indivíduos submetidos a esta abordagem apresentaram taxa de 63%, mais elevada se comparada àquelas decorrentes

da realização de radioterapia pré-operatória, cujo índice chegou à cerca de 40% (Lavertu *et al.*, 1989; Jiang *et al.*, 1991; Hayashi *et al.*, 2001). Jiang *et al.* (1991) citam para o CCESM a recorrência local afeta usualmente a cavidade sinusal, órbita e espaço pterigomaxilar.

Os primeiros linfonodos acometidos são: os faciais, parotídeos e submandibulares; na seqüência vem os retrofaríngeos e parafaríngeos. O acometimento linfonodal simultâneo ocorre entre cerca de 10% a 20% dos casos, e em momentos diferentes entre 20% e 35% dos pacientes (Myers *et al.*, 2002; Resto & Deschler, 2004). Metástases regionais após o tratamento inicial têm sido observadas variando entre 9,5% e 12,5%, num tempo médio de 5,2 meses após o término do tratamento (Lavertu *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2001). Já as metástases a distância têm sido descritas em cerca de 11% a 18% dos casos, envolvendo mais comumente pulmões e ossos, num tempo médio de 10,9 meses após o término do tratamento (Lavertu *et al.*, 1989; Myers *et al.*, 2002; Katz *et al.*, 2002; Resto & Deschler, 2004)

Em relação a sobrevida, tem sido observado que cerca de 55,4% dos pacientes portadores de CCESM, evoluem para óbito, dos quais 32,4% tem sido associados a neoplasia. A sobrevida global em 5 anos tem mostrado uma variação entre aproximadamente de 50% e 77%. Este índice diminuiu para 44,5% ao ser analisado com 10 anos (Lavertu *et al.*, 1989; Itami *et al.*, 1998; Nishino *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Nibu *et al.*, 2002; Popović & Milisavljeić, 2004; Nishimura *et al.*, 2008).

Dados da literatura mostram que os pacientes portadores de CCESM apresentam sobrevida em 5 anos para pacientes tratados com cirurgia e radioterapia prévia de cerca de 64%, índice superior àqueles observados para os pacientes tratados com quimioterapia/radioterapia (Tiwari *et al.*, 2000; Myers & Oxford, 2004). Nibu *et al.* (2002) analisaram a sobrevida de 5 anos para pacientes tratados com quimioterapia, radioterapia e cirurgia, e notaram que este grupo, atingiu um índice de cerca de 80%. No entanto, se houvesse envolvimento da base do crânio esta freqüência cairia para aproximadamente 60%.

2.3.2. Variantes do Carcinoma de Células Escamosas de Seio Maxilar

Diferentes subtipos histológicos de CCESM tem sido descritos, designados como variantes, cuja frequência tem sido descrita como rara nos seios maxilares. Seis subtipos tem sido descrito pela Organização Mundial de Saúde (OMS), à saber: carcinoma verrucoso, carcinoma de células escamosas papilar, carcinoma de células escamosas fusiformes, carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células escamosas acantolítico (Barnes *et al.*, 2005).

Abaixo, as principais características destes tumores são revisadas.

- Carcinoma Verrucoso

O carcinoma verrucoso (CV) corresponde a cerca de 3% de todos os casos de CCE de boca, com uma incidência de aproximadamente 1/1.000.000 ano (Thompson, 2003; Addante & McKenna, 2004). Paleri *et al.* (2004) fizeram uma revisão de literatura da língua inglesa, entre 1966 e 2000, e identificaram 14 casos de CV de seios paranasais, dos quais 13 (93%) acometiam o seio maxilar. Em 7 casos (50%) os tumores foram observados restritos ao seio maxilar. Produtos do fumo estão diretamente associados à patogênese do CV do trato aerodigestivo (Paleri *et al.*, 2004). Usualmente o CV é diagnosticado em indivíduos leucodermas, do sexo masculino, na 7ª década de vida (Spiro, 1998; Addante & McKenna, 2004).

Quando incidente no seio maxilar, cerca de 75% dos pacientes apresentam a doença avançada no momento do diagnóstico. Do ponto de vista de comportamento biológico, o CV tende a crescer lentamente destituído de padrão infiltrativo. Este padrão de crescimento tem justificado o sucesso do manejo cirúrgico como terapêutica exclusiva para estes tumores. Diferentemente do CCE bucais, o CV não tende a dar metástases regionais ou a distância (Ram *et al.*, 1998; Paleri *et al.*, 2004; Addante & McKenna, 2004). Thompson (2003) ressalta que apesar de rara a metástase é possível, sobretudo naquelas lesões com longo tempo de evolução e que se mostram mais invasivas.

Alguns autores têm mencionado que o CV pode apresentar evolução para carcinoma anaplásico ou carcinoma pobremente diferenciado após a utilização de radioterapia no seu tratamento (Ram *et al.*, 1998; Paleri *et al.*, 2004; Addante & McKenna, 2004). No entanto, para Thompson (2003), para aqueles pacientes que não tiveram um bom resultado com o tratamento cirúrgico a radioterapia deve ser considerada como alternativa terapêutica.

- Carcinoma de Células Escamosas Papilar

O carcinoma de células escamosas papilar (CCEP) é uma variante rara do CCESM que corresponde a cerca de 1% dentre todos os carcinomas células escamosas da cabeça e pescoço. O mesmo foi recentemente descrito no trato aereodigestivo superior, tendo sido aceito como uma neoplasia clinicopatologicamente distinta em 1999 (Ferlito *et al.*, 1999; Thompson, 2003; Cobo *et al.*, 2006).

Na região de cabeça e pescoço, os locais preferencialmente acometidos são a região laríngea, orofaríngea e a nasofaríngea, com uma destacada prevalência para indivíduos do sexo masculino (Thompson, 2003; Cobo *et al.*, 2006).

Na região da cabeça e pescoço, esta lesão apresenta-se como um tumor com cerca de 1 cm de extensão, sendo muito comum o seu diagnóstico nos estágios T1 ou T2. Ademais, apresenta invasão superficial, sem envolvimento perineural, vascular ou ósseo. Não obstante, cerca de um terço dos pacientes portadores de CCEP de cabeça e pescoço desenvolvem recorrência local (Thompson, 2003).

Diante de um comportamento biológico menos agressivo, o tratamento usualmente indicado é conservador, em geral com níveis reduzidos de morbidade. Esta abordagem é feita basicamente com cirurgia associada ou não a radioterapia (Thompson, 2003).

O prognóstico tem sido assumido como bastante favorável. Porém, quando localizada na região nasosinusal, o CCEP apresenta-se mais letal que em outros sítios (Thompson, 2003; Cobo *et al.*, 2006).

- Carcinoma de Células Escamosas Basalóide

O carcinoma de células escamosas basalóide (CCEB) é uma variante de alto grau, extremamente agressiva do CCE. É mais comum na região de cabeça e pescoço, podendo representar até 1% dentre todos os carcinomas de células escamosas localizados nesta região, com predileção para região laríngea supraglótica, hipofaringe e tonsilar. Sua presença no trato nasosinusal tem sido considerada bastante incomum (Napier *et al.*, 1995; Wieneke *et al.*, 1999; Oikawa *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2008).

O consumo de álcool e o tabagismo são fatores de risco para o desenvolvimento do CCEB (Banks *et al.*, 1992; Oikawa *et al.*, 2007). Outro possível fator de risco associado a esta neoplasia é a história de radioterapia prévia. Wieneke *et al.* (1999) descreveram um paciente com CCEB de seio maxilar, diagnosticado 6 anos após a radioterapia para o tratamento de neuroblastoma olfatório.

Na trato nasosinusal, o CCEB apresenta predileção por homens, com uma média de idade de 66,5 anos (variação de 32 a 86 anos de idade). Os sintomas mais comuns são: obstrução nasal, tumoração e/ou sangramento. No momento do diagnóstico, de forma similar ao identificado para outros tumores sinusais, a grande maioria (62%) das lesões é diagnosticada como doença avançada (Wieneke *et al.*, 1999; Ide *et al.*, 2002; Oikawa *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2008).

A agressividade tem sido descrita como uma característica marcante do comportamento biológico do CCEB, destacando-se a tendência à invasão profunda, multifocal e a presença de metástase no momento do diagnóstico (Raslan *et al.*, 1994; Wieneke *et al.*, 1999; Oikawa *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2008).

As metástases ocorrem via sistema linfático e vasos sanguíneos para linfonodos e vísceras, incluindo pulmões, ossos, pele e cérebro (Wieneke *et al.*, 1999). Para o CCEB da região de cabeça e pescoço, tem sido observada uma incidência de linfonodos cervicais positivos de 40% a 64%, e metástases a distância da ordem de 44%. Para lesões em seio maxilar, as metástases regionais e a distância foram da ordem de 27% e 13%, respectivamente (Yu *et al.*, 2008).

Em função deste comportamento, a terapêutica indicada é cirúrgica agressiva, acompanhada de radioterapia. A quimioterapia é indicada apenas para pacientes com metástases a distância (Wieneke *et al.*, 1999; Thompson, 2003; Oikawa *et al.*, 2007).

O prognóstico para os pacientes portadores de CCEB na região da cabeça e pescoço é desfavorável, com uma sobrevida em 3 anos de cerca de 53%, caindo para 32% em 5 anos, com uma sobrevida média de 21 meses. O período de sobrevida esperado para os pacientes portadores do CCEB é nasosinusal é ainda menor se comparado com o CCEB de cabeça e pescoço, com mais de 75% dos pacientes evoluindo para óbito em menos de 3 anos (Yu *et al.*, 2008; Raslan *et al.*, 1994; Wieneke *et al.*, 1999; Thompson, 2003; Oikawa *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2008).

- Carcinoma de Células Fusiformes

O carcinoma de células fusiformes (CCF), também conhecido com carcinoma sarcomatóide, tem sido diagnosticado em diversas regiões do corpo humano, tais como trato aerodigestivo superior, glândulas salivares, tireóide, timo, pulmão e mama. O envolvimento da região da cabeça e pescoço é extremamente raro, representando até 3% dos carcinomas de células escamosas aí diagnosticados. O CCF é uma neoplasia morfolologicamente bifásica, com elementos epiteliais e sarcomatóides (Thompson, 2003; Kumar *et al.*, 2008).

O CCF apresenta uma predileção significantivamente maior pelo sexo masculino, com uma proporção entre homens e mulheres de 11:1, e uma maior frequência de diagnósticos em pacientes na sétima década de vida (Leventon & Evans, 1981; Thompson, 1997; Thompson, 2003).

Há uma flagrante escassez de casos de CCF em seio maxilar na literatura inglesa (Leventon & Evans, 1981; Howard *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2008). Analisando estes relatos, observa-se que os principais sintomas são aumento de volume facial, perda de peso, disfagia, fraqueza, hipoacusia, obstrução nasal e queimação. Nos relatos há uma frequente associação com a história de tabagismo e etilismo. Uma maior frequência dos tumores tem sido diagnosticada em estágio avançado, nos quais as lesões apresentam-se com cerca de 8 cm de extensão no momento do diagnóstico. Nos dois casos descritos em seio maxilar, um mostrava linfadenopatia cervical, enquanto o outro não (Leventon & Evans, 1981; Howard *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2008).

O tratamento cirúrgico tem sido apontado como o de escolha, podendo ser complementado pela radioterapia. Todavia, os casos relatados ainda não são suficientes para oferecer conclusões sobre a evolução da doença (Thompson, 2003; Howard *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2008).

- Carcinoma Adenoescamoso

O carcinoma adenoescamoso (CADEN) é uma variante de alto grau do carcinoma de células escamosas composto de componentes epidermóide e glandular (Gerugthy *et al.*, 1968; Scully *et al.*, 1999; Keelawat *et al.*, 2002; Thompson, 2003; Napier *et al.*, 2005).

O CADEN representa menos de 1% de todos os carcinomas epidermóides da região da cabeça e pescoço. Nesta localização especificamente, há uma maior ocorrência na laringe, hipofaringe, glândula tireóide, cavidade nasal e seios paranasais (Scully *et al.*, 1999 ;Thompson,

2003; Napier et al, 2005). Usualmente se origina de glândulas salivares menores (Som et al., 1997).

O CADEN é muito semelhante histologicamente ao carcinoma mucoepidermóide e ao CCEB, chegando por vezes ser muito difícil sua distinção destes subtipos. Mas esta separação se faz necessário dada a diversidade de comportamento biológico entre estes tumores. Metástases e mortes associadas ao carcinoma mucoepirdermóide são menos frequentes que para o CADEN (Gerugthy et al., 1968; Keelawat et al., 2002; Napier et al., 2002; Thompson, 2003).

O CADEN da região de cabeça e pescoço apresenta uma predileção por indivíduos leucodermas do sexo masculino, com uma média de idade variando de 57 a 62 anos. A maioria dos pacientes (90%) é diagnosticada em estágio avançado. Aproximadamente metade dos casos é diagnosticada com metástases locais. Cerca de 20% dos casos já apresentam metástases a distância no momento do diagnóstico. Dentre os principais sintomas destacam-se sangramento, obstrução nasal e dor. O tempo médio de evolução é de cerca de 5,1 meses (Gerugthy et al., 1968; Minić et al., 1994; Scully et al., 1999; Keelawat et al., 2002).

Por ter um curso agressivo, o tratamento cirúrgico deve ser acompanhado de esvaziamento cervical, seguido ou não de radioterapia (Minić et al., 1994; Scully et al., 1999; Keelawat et al., 2002; Susuki et al., 2009).

Tem sido relatado na literatura que a recorrência local atinge taxas de até 64,7%, enquanto o índice de metástases a distância é descrito em torno de 23,1%. O índice de sobrevida em 5 anos citado na literatura é de 13%. Praticamente não há expectativa de sobrevida para os pacientes após 10 anos de seguimento (Napier et al., 1995; Scully et al., 1999; Keelawat et al., 2002; Thompson, 2003; Susuki et al., 2009).

O carcinoma de células escamosas acantolítico, outra variante do CCE extremamente rara, não tem sido aparentemente relatada em seios paranasais.

3. PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo é fazer um estudo sócio-demográfico e clínico-patológico retrospectivo dos casos de carcinoma de células escamosas de seio maxilar e suas variantes, diagnosticados e tratados no Instituto Nacional do Cancer (INCA/MS-RJ) no período compreendido entre 1997 e 2006.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Foram levantados, retrospectivamente, todos os casos de neoplasias localizados em fossa nasal e seios paranasais, diagnosticados e/ou tratados na Secção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer (INCA) – Ministério da Saúde, situado na cidade do Rio de Janeiro, no período de 1997 a 2006 (dez anos), permitindo um seguimento mínimo de 2 anos.

O levantamento inicial foi realizado tendo como referência o banco de dados da Divisão de Patologia do INCA (DIPAT – INCA/MS-RJ). Para a pesquisa foram utilizados os seguintes unitermos: fossa nasal, seios paranasais, seios frontal, etmoidal, esfenoidal, maxilar, neoplasias malignas, tumor e CID-ONCO 10 C.31, no período entre 1997 e 2006.

A amostra para estudo foi selecionada considerando os seguintes critérios de inclusão:

1. Neoplasias malignas com origem em seio maxilar determinada a partir da identificação do epicentro de crescimento (Dulguerov et al, 2001). Esta informação foi obtida utilizando registros operatórios, dados de estudo imaginológico (exames de tomografia computadorizada e/ou de ressonância magnética) e da análise anátomo-patológica;
2. Diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas e suas variantes, a saber: carcinoma verrucoso, carcinoma de células escamosas basalóide, carcinoma de células escamosas papilar, carcinoma de células fusiformes, carcinoma de células escamosas acantolítico e carcinoma adenoescamoso (Barnes et al., 2005).

Concomitantemente, os seguintes critérios de exclusão foram definidos:

1. Tumores malignos de seios maxilares cujo diagnóstico histopatológico não tenha sido carcinoma de células escamosas;

2. Tumores malignos com diagnóstico de carcinoma de células escamosas acometendo seios maxilares, representando extensão de lesões cujos epicentros localizavam-se em outras estruturas anatômicas, mantendo conexão com os tumores primários;
3. Casos de carcinoma de células escamosas originários em seios maxilares, cujos registros de prontuários foram considerados incompletos;
4. Casos de carcinoma de células escamosas de seios maxilares que foram diagnosticados, mas não foram tratados no INCA/MS-RJ;
5. Casos com diagnóstico de carcinoma de células escamosas identificados como metastáticos para seios maxilares (Barnes *et al.*, 2005).

Após a seleção, todos os casos foram revisados quanto ao diagnóstico histopatológico, segundo os critérios vigentes da OMS (Barnes *et al.*, 2005).

Da amostra selecionada, foram coletados os seguintes dados a partir dos registros de prontuários:

- Dados sócio-demográficos: idade, sexo¹, cor², estilo de vida (relatos de alcoolismo e tabagismo) dos pacientes;
- Dados clínicos da lesão na primeira visita ao INCA, do atendimento e relacionados à evolução do caso: localização, tamanho e tempo de evolução da doença, queixa principal, sinais e sintomas;
- Diagnósticos histopatológicos e gradações de malignidade (Barnes *et al.*, 2005) dados determinantes de recidivas,

¹ Há uma preferência na literatura para a utilização dos termos gênero e raça ao invés de sexo e cor, respectivamente. Todavia, estes termos foram mantidos no presente texto pelo fato de constarem dos registros dos prontuários utilizados no INCA e por serem empregados em publicação da OMS (Barnes *et al.*, 2005).

metástases linfonodais e à distância, e sobre comprometimento das margens;

- Dados imagiológicos referentes a extensão e ao comprometimento anatômico da lesão;
- Estadiamento da lesão referente ao tamanho (T) e a classificação TNM no momento da primeira visita ao INCA;
- Dados sobre os tipos de tratamento utilizados;
- Dados sobre intercorrências pós-tratamento, identificados como reincidências, metástases e presença de segundos tumores primários;
- Dados sobre o estado atual do paciente dados pela anotação realizada na última consulta registrada no INCA/MS-RJ.

Para fins de análise, as seguintes informações complementares foram consideradas:

- As lesões foram agrupadas em dois grupos, a saber: 1) carcinoma de células escamosas; 2) variantes dos carcinoma de células escamosas;
- Sinais e sintomas: os sinais e sintomas foram registrados segundo o seu tipo e a sua localização regional, a saber: bucal, nasal, facial, auricular e oftálmico.
- Dimensão e estadiamento: para a determinação do tamanho (T) – traduzido como extensão da lesão –, e estadiamento do tumor, foi utilizado o Sistema de Classificação TNM da *International Union Against Cancer (UICC)* para carcinomas de cavidade nasal e seios paranasais (Barnes *et al.*, 2005). Estas informações foram obtidas a partir dos dados imagiológicos, descrições cirúrgicas e dos exames anátomo-patológicos. Para as análises envolvendo

estadiamento da lesão, foram considerados os seguintes critérios: doença inicial, representada pelos casos T1 e T2 ou pelo estadiamento TNM I e II; para a doença avançada, foram considerados os casos estadiados como T3 e T4 ou como estadiamento TNM III e IV.

- O valor utilizado como parâmetro de atraso no diagnóstico foi o resultado da média dos tempos de evolução dos pacientes com doença inicial.
- Diagnósticos histopatológicos: os diagnósticos histopatológicos foram realizados a partir de cortes histológicos obtidos das peças cirúrgicas fixadas em solução de formol (10%) e incluídas em parafina, corados pela hematoxilina e eosina.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional do Câncer sob o número 080/08.

Estatística

- O teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney foram empregados para analisar diferenças entre médias de idades para masculino e feminino; diferenças entre o tempo de evolução para doença inicial e avançada; e tempo de evolução do óbito para pacientes com metástases regionais, distantes, doença residual e recorrência local.

- O teste do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para analisar possíveis associações entre óbito e sexo dos pacientes; óbito e dimensão da lesão (T); óbito e estadiamento clínico TNM; óbito e sintomatologia dolorosa; óbito e atraso no diagnóstico da doença (estabelecido como maior que 5 meses de evolução dos sintomas antes do atendimento

profissional); óbito e a modalidade terapêutica empregada, e óbito e comprometimento marginal pelo tumor.

- Curvas de sobrevida utilizando o método de Kaplan-Meier foram construídas para os casos com período de seguimento permitido de 5 anos, a partir das variáveis sexo dos pacientes, estadiamento clínico, modalidade terapêutica, comprometimento marginal, metástases, gradação histológica e acometimento orbitário. As curvas foram comparadas utilizando o método de Cox-Mantel.

Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o *Software* GraphPad Prism, versão 5.02 *for Windows* (GraphPad Software, Inc., 2009). Os valores foram considerados significativos quando $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

No período entre 1997 e 2006, 140 pacientes com tumores malignos dos seios maxilares foram diagnosticados e tratados no Instituto Nacional do Cancer (INCA/RJ), dos quais 61 eram CCE, perfazendo 43,5% dos tumores desta região (Tabela 4). Destes, 58 (41,4%) foram classificados como CCESM, incluindo tipos queratinizantes e não queratinizantes, e os outros três suas variantes, a saber: um carcinoma verrucoso (0,7%), um carcinoma de células escamosas basalóide (0,7%) e um carcinoma de células fusiformes (0,7%).

Tabela 4 – Distribuição dos 140 casos de neoplasias malignas originárias em seio maxilar, segundo o tipo histológico.^φ

Neoplasias	N.	%
<i>Epiteliais</i>		
Carcinoma de células escamosas*	61	43,5
Carcinoma linfoepitelial	1	0,7
Carcinoma sinonasal indiferenciado	2	1,4
Adenocarcinomas	6	4,2
Carcinomas de glândulas salivares	35	25
Tumores neuroendócrinos	2	1,4
<i>Não epiteliais^ψ</i>	31	22,4
<i>Tumores secundários^Ω</i>	2	1,4
<i>Total</i>	140	100

φ – Fonte: Instituto Nacional do Cancer (INCA-MS/RJ).

* - incluindo suas variantes (carcinoma verrucoso e carcinoma de células escamosas basalóide e carcinoma de células fusiformes).

ψ - incluindo: linfomas, plasmocitoma, fibrohistiocitoma maligno, condrossarcoma mesenquimal, rabdomiossarcoma, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, neoplasia da família do sarcoma de Ewing, melanoma maligno, neuroblastoma alfatório, tumor maligno da bainha do nervo periférico e cordoma.

Ω - Metástases de carcinomas mamários.

5.1 Carcinoma de células escamosas de seio maxilar

A seguir, serão relatados exclusivamente os resultados relacionados aos 58 casos de carcinomas de células escamosas dos seios maxilares (CCESM), considerando em conjunto os tipos queratinizantes e não queratinizantes.

5.1.1. Aspectos sócio-demográficos

Dos 58 casos estudados, 35 pacientes (60,4%) eram do sexo masculino (M) e 23 (39,6%) do sexo feminino (F), perfazendo uma proporção de M:F de 1,5:1. A média etária para todos os pacientes foi de 58,7 anos, com mediana de 59 anos, variando de 19 a 89 anos. Para os pacientes do sexo masculino a média etária foi de 59,5 anos, maior que aquela encontrada para os pacientes do sexo feminino, cuja média foi de 57,4 anos (Teste *t* de Student, $p>0,05$). A distribuição dos pacientes por faixa etária para ambos os sexos (Figura 2).

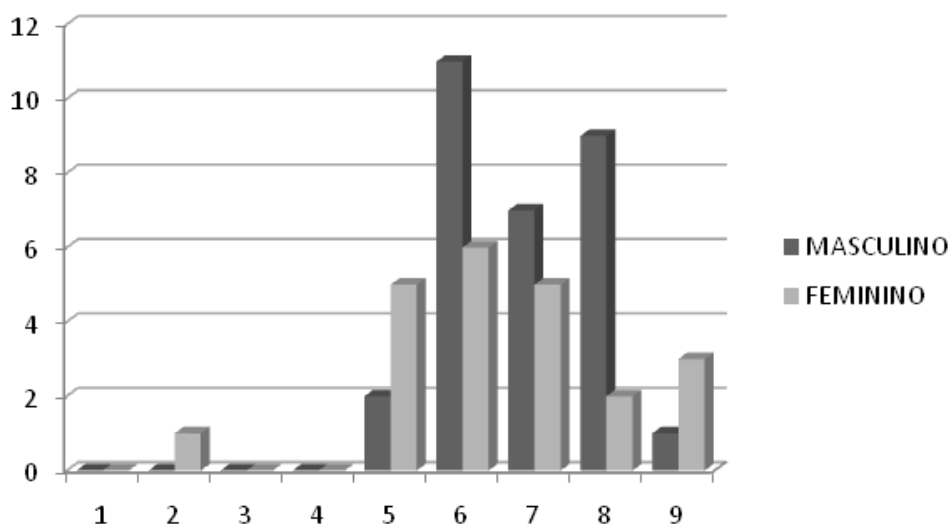


Figura 2 - Distribuição dos 58 casos de CCESM segundo a faixa etária e o sexo dos pacientes.

A maioria dos pacientes era de cor branca (65,5%), sendo os demais negros e pardos (34,5%). Quanto ao tabagismo, 46,5% dos pacientes informaram que são fumantes, cuja maioria era constituída por indivíduos do sexo masculino (70%), com um consumo médio de 25 cigarros/dia, por um

período médio de 38,1 anos. No grupo dos ex-tabagistas (21,4%), os pacientes consumiram uma média de 19 cigarros/dia, com um tempo médio de consumo da ordem de 26,6 anos. Para este grupo, o tempo médio informado de interrupção do tabagismo foi de 10,5 anos. Observamos uma diferença significativa no índice de indivíduos fumantes de acordo com o sexo (Teste do Qui-quadrado, $p < 0,05$).

Em relação ao etilismo, 24,1% dos pacientes eram etilistas por um período médio de 34,5 anos e 50% não eram etilistas. Observamos, ainda, uma maior frequência de não etilistas no grupo feminino, perfazendo um total de 68%, uma frequência maior que aquela observada para os homens (34%).

5.1.2. Aspectos clínico-patológicos

5.1.2.1. Localização

Nenhum caso foi identificado confinado ao seio maxilar. Todos os tumores desta série apresentaram algum grau de comprometimento das paredes do seio maxilar, traduzido por erosão ou destruição, ou ainda apresentando flagrante invasão das estruturas vizinhas, em diferentes graus. Ambos os seios foram comprometidos igualmente, com 27 lesões acometendo cada lado (46,5%), e apenas 4 casos (7,0%) apresentaram envolvimento bilateral.

5.1.2.2. Estadiamento

No momento do diagnóstico, 53 pacientes (91,4%) foram diagnosticados com doença avançada, sendo 9 (15,5%) em estágio III (T3) e 44 (75,9%) em estágio IV (T4), enquanto 8,6% ($n=5$) apresentaram-se com doença inicial, estágio II (T2). Nenhum paciente da amostra foi observado no estágio I (T1). Não foram identificadas diferenças significativas na distribuição dos tumores nos diferentes estadiamentos, considerando o sexo dos pacientes (Teste Exato de Fisher, $p > 0,05$) e suas idades (Teste *U* de Mann-Whitney, $p > 0,05$).

Dos 58 pacientes desta amostra, 10 (17,3%), apresentaram-se na primeira consulta com diagnóstico clínico de linfadenopatia cervical

metastática, afetando igualmente os níveis I e II. Todos os pacientes estavam com doença avançada, representando 18,8% de todos os casos da amostra neste estágio.

Não foi possível avaliar histologicamente o comprometimento linfonodal de cinco pacientes, em função de que dois deles receberam radioterapia como única modalidade terapêutica e outros três foram considerados fora de possibilidade terapêutica (FPT). Dos cinco pacientes que tiveram avaliação histológica dos linfonodos suspeitos, quatro foram positivos e um foi negativo para metástases (Tabela 5).

Nenhum dos 58 pacientes apresentou evidência clínica ou imaginológica de metástases a distância na primeira consulta.

Tabela 5. Distribuição dos pacientes portadores de CCESM de acordo com o estadiamento clínico observado na primeira vista e a suspeita clínica de linfadenopatia metastática.^φ

Estágio tumoral	Linfadenopatia metastática			Total n (%)
	N0	N1	N2	
	n (%)	n (%)	n (%)	
T1	-	-	-	-
T2	5 (8,6)	-	-	5 (8,6)
T3	9 (15,5)	1 (1,7)	4 (6,8) ^{λ, μ}	14 (24,1)
T4	34 (58,8)	3 (5,1) ^λ	2 (3,5)	39 (67,3)
TOTAL	48 (82,9)	4 (6,8)	6 (10,3)	58 (100)

^φ – Fonte: Instituto Nacional do Cancer (INCA-MS/RJ).

^λ – Dois pacientes com linfadenopatia metastática confirmadas histologicamente.

^μ – Um paciente com exame histopatológico negativo para metástase linfonodal.

5.1.2.3 Evolução

A média do tempo de evolução das queixas relatadas foi de $7,1 \pm 9,0$ meses (variação de 1 a 44 meses), não se identificando diferenças estatísticas

significativas quando analisada por sexo dos pacientes (feminino: $5,0 \pm 3,3$; masculino: $8,2 \pm 10,9$, Teste *U* de Mann-Whitney, $p > 0,05$).

Ao analisarmos os indivíduos com doença em estágio inicial, a média do tempo de evolução dos sintomas foi de $3,2 \pm 1,0$ meses, com uma variação entre 2 e 4 meses. Para os pacientes com doença avançada, apresentaram uma média de $7,4 \pm 9,4$ meses, com uma variação de 1 a 44 meses (Teste *U* de Mann-Whitney, $p > 0,05$). Já os pacientes que apresentaram suspeita clínica de linfadenopatia no momento do diagnóstico o tempo de evolução foi de $4,5 \pm 3,5$ meses.

5.1.2.4. Queixa principal

Todos os pacientes incluídos no estudo apresentavam algum tipo de sinal ou sintoma como queixa principal na primeira visita: 89,7% ($n=52$) dos pacientes apresentaram somente uma queixa principal, 8,6% ($n=5$) apresentaram 2 queixas, com somente um paciente, (1,7%), apresentando sintomas em três topografias distintas. A queixa principal mais comum foi “caroço/inchaço”, sendo relatada por 33 pacientes (56,8%), seguida de “dor” em 16 pacientes (27,6%), “ferida” foi referida por 10 pacientes (17,2%).

Em relação a topografia a ocorrência mais comum foi a região facial (53,5%), seguido da região oral (43,1%) e a região nasal (10,4%). A Tabela 6 apresenta de forma detalhada os diferentes tipos de queixas principais, distribuídas pela localização e estadiamento da doença, segundo sua dimensão (T). Pode-se perceber que o maior número de queixas foi relatado por pacientes com doença avançada. De forma particular, as queixas oftálicas e nasais foram apenas relatadas apenas por pacientes em estágio T4.

Tabela 6 - Distribuição dos diferentes tipos de queixa principal relatadas pelos pacientes portadores de CCESM identificados na primeira consulta, segundo sua topografia e o tipo de sintoma.^φ

Queixa principal	n. (%)	T2 ^a	T3	T4
<i>Facial</i>	31 (53,5)	1 (1,7)	6 (10,4)	24 (41,4)
Caroço/inchaço	19 (32,7)	-	4 (6,9)	15 (25,8)
Dor	11 (19,0)	1 (1,7)	2 (3,4)	8 (13,9)
Ferida	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
<i>Bucal</i>	25 (43,1)	5 (8,6)	8 (13,9)	12 (20,6)
Caroço/inchaço	13 (22,5)	3 (5,1)	2 (3,5)	8 (13,9)
Dor	4 (6,9)	1 (1,7)	1 (1,7)	2 (3,5)
Ferida	9 (15,5)	2 (3,5)	5 (8,5)	2 (3,5)
Úlcera	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
<i>Nasal</i>	6 (10,4)	-	-	6 (10,4)
Obstrução Nasal	3 (5,1)	-	-	3 (5,1)
Sangramento	3 (5,1)	-	-	3 (5,1)
Coriza	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
<i>Oftálmica</i>	2 (3,4)	-	-	2 (3,4)
Caroço/inchaço	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
Dor	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)

φ – Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA-MS/RJ)

a - Não foi encontrado nenhum paciente no estágio T1.

5.1.2.5. Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas identificados como prevalentes foram: aumento de volume (87,9%) e dor (60,4%). As principais topografias relacionadas com a sintomatologia relatada foram: face (62,1%), boca (56,7%) e cavidade nasal (32,8%).

A maioria dos sintomas relatados (91,8%) foi associada a pacientes com o tumor em estágio avançado. Na região facial, os principais sinais e sintomas observados foram aumento de volume (43,1%) e dor (15,5%). Neste grupo destaca-se o registro de paralisia, parestesia que somente foram observados entre os pacientes com doença avançada. Na região oral, destacaram-se também o aumento de volume (36,2%), a dor (34,5%) e a ulceração oral (24,1%). Trismo, disfagia e comunicação buco-sinusal foram somente identificados em pacientes com doença avançada. Na região nasal, prevaleceram a obstrução nasal e sangramento, com frequências similares (17,2%). Neste caso, a doença avançada quase sempre este acompanhada de aumento de volume epistaxe. Os sintomas oftálmicos e auriculares foram praticamente exclusivos dos pacientes com doença avançada.

Dos 22 casos em que a invasão orbitária foi constatada, 11 pacientes relataram clínicos oftálmicos, todos em pacientes com doença avançada (T3, n= 2; T4, n=9). Neste grupo, a proptose ocular foi mais frequentemente registrada.

Dos sinais sistemicos registrados, chama atenção a perda de peso que foi somente relatado para pacientes com doença avançada (n=8), que correspondeu a 15,1% dos pacientes com doença neste estágio.

Detalhes das frequências dos sinais e sintomas, suas topografias e relação com o estadiamento da doença estão distribuídos na Tabela 7.

Tabela 7 - Distribuição dos diferentes tipos de sinais e sintomas referentes aos 58 casos de CCESM identificados na primeira consulta, segundo tipo e sua topografia.^φ

Sinais/Sintomas	n. (%)	T2 ^a	T3	T4
<i>Faciais</i>	36 (62,1)	1 (1,7)	6 (10,4)	29 (50,0)
Aumento de volume	25 (43,1)	-	5 (8,6)	20 (34,5)
Dor	9 (15,5)	1 (1,7)	5 (8,6)	3 (5,2)
Sangramento	5 (8,6)	-	1 (1,7)	4 (6,9)
Parestesia	1 (1,7)	-	1 (1,7)	-
Paralisia	3 (5,2)	-	-	3 (5,2)
<i>Bucais</i>	33 (56,7)	5 (8,6)	8 (13,6)	20 (3,5)
Aumento de volume*	21 (36,2)	3 (5,2)	5 (8,6)	15 (22,4)
Dor*	20 (34,5)	4 (6,9)	7 (12,2)	9 (15,4)
Sangramento*	3 (5,2)	1 (1,7)	2 (3,5)	-
Úlcera	14 (24,1)	5 (8,6)	4 (6,9)	5 (8,6)
Disfagia*	3 (5,2)	-	2 (3,5)	1 (1,7)
Trismo	1 (3,4)	-	1 (1,7)	1 (1,7)
CBS ^b	3 (5,1)	-	-	3 (5,1)
<i>Nasais</i>	19 (32,8)	-	3 (5,2)	16 (27,6)
Obstrução Nasal	10 (17,1)	-	2 (3,5)	8 (13,6)
Sangramento*	10 (17,1)	-	1 (1,7)	9 (15,4)
Aumento de volume*	4 (6,9)	-	-	4 (6,9)
Coriza	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
Disfonia	1 (1,7)	-	1 (1,7)	-
<i>Auriculares</i>	7 (12,1)	1 (1,7)	4 (6,9)	2 (3,5)
Dor*	6 (10,4)	1 (1,7)	3 (5,2)	2 (3,5)
Aumento de volume*	1 (1,7)	-	1 (1,7)	-
Parestesia	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
<i>Oftálmicas</i>	11 (18,9)	-	2 (3,5)	9 (15,4)
Proptose	8 (13,9)	-	2 (3,5)	6 (10,4)
Dor*	2 (3,4)	-	-	2 (3,5)
Alterações Visuais ^c	3 (5,2)	-	1 (1,7)	2 (3,5)
Amaurose	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
Nistagmo	1 (1,7)	-	-	1 (1,7)
<i>Sistêmicas</i>	15 (25,9)	1 (1,7)	3 (5,1)	11(19,0)
Perda de peso*	8 (13,9)	-	2 (3,5)	6 (10,4)
Tosse	3 (5,2)	1 (1,7)	-	2 (3,5)
Cefaleia	3 (5,2)	-	-	3 (5,2)

φ – FONTE: Instituto Nacional do Cancer (INCA-MS/RJ).

a – Nesta presente amostra não foram encontrados pacientes no estágio T1.

b – CBS – Comunicação Bucossinusal.

c – não discriminadas nos registros de prontuário.

* - Item constante da ficha de anamnese do INCA, coletado sistematicamente.

5.1.2.6. Achados Imaginológicos

Todos os pacientes desta amostra realizaram exames de imagem. Como já mencionado, nenhum paciente apresentou lesão restrita aos limites do seio maxilar. As diferentes topografias comprometidas no crescimento tumoral e sua relação com o estadiamento da doença são mostradas na Tabela 8. Chama atenção que nas lesões consideradas iniciais, boca e cavidade nasal foram

mais frequentemente comprometidas (ambas em 60% dos casos). Estas estruturas também persistiram como mais frequentemente afetadas com o crescimento da lesão, considerando que, nos estágios avançados são vistas com as maiores frequências, variando de aproximadamente 43% a 64%. As outras áreas mais afetadas foram restritas aos pacientes com tumores avançados, incluindo, em ordem de frequência, outros seios paranasais, cavidade orbitária, processos pterigóideos e base do crânio.

Tabela 8 – Distribuição dos achados imaginológicos dos 58 pacientes portadores de CCESM, de acordo com as estruturas anatômicas comprometidas pelos tumores e o estágio clínico da lesão.^φ

Topografias	Doença Inicial	Doença Avançada	
	T2 (n=5)	T3 (n=14)	T4 (n=39)
	N / %	N / %	N / %
Fossa Nasal	3 / 60	9 / 64,3	24 / 61,5
Cavidade Oral	3 / 60	9 / 64,3	17 / 43,5
Outros Seios Paranasais	-	3 / 21,4	16 / 41,0
Placa Pterigoidéia	-	3 / 21,4	10 / 25,6
Órbita	-	5 / 35,7	17 / 43,5
Base do crânio	-	-	5 / 12,8

^φ – Fonte: Instituto Nacional do Cancer (INCA-MS/RJ).

A Tabela 9 resume os principais achados sócio-demográficos e clínico-patológico dos casos incluídos neste estudo sob o diagnóstico CCESM.

Tabela 9 – Distribuição dos principais dados sócio-demográficos e clínico-patológicos dos CCESM diagnosticados.^φ

Variáveis	
<i>Idade</i>	
Média	58,7
Mediana	59
Variação	19 – 89
<i>Sexo</i>	
Masculino	35 (60,4%)
Feminino	23 (39,6%)
<i>Cor</i>	
Branca	38 (65,5%)
Preta	14 (24,1%)
Parda	6 (10,4%)
<i>Tabagismo</i>	
Fumante	46,5%
Ex-fumante	21,4%
Não fumante	32,1%
<i>Etilismo</i>	
Etilista	24,1%
Ex-etilista	8,6 %
Não etilista	50,0%
<i>Evolução</i>	
Média	7,05 meses
Variação	1 a 44 meses
<i>Queixa principal</i>	
Aumento de volume	56,8%
Dor	27,6%
<i>Sintomatologia</i>	
Dor	63,8%
Aumento de volume facial	43,1%
Aumento de volume bucal	36,2%
Sangramento	30,3%
Ulceração oral	24,1%
Obstrução nasal	17,2 %
<i>Estágio</i>	
Doença inicial ^a	8,6%
Doença Avançada ^a	91,4%

φ– Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a – estadiamento das lesões considerando T ou TNM.

5.1.2.7. Análise Histológica

Os CCESM foram avaliados quanto a sua diferenciação histológica, considerando os critérios preconizados pela OMS (Barnes *et al.*, 2005). Em quatro casos não foi possível estabelecer a gradação histológica. Para 54

casos foram identificados 41 (71,2%) como moderadamente diferenciados, nove (15,2%) como pouco diferenciados e 4 casos (6,9%) foram graduados como bem diferenciados.

Na Tabela 10, pode-se observar a distribuição da gradação histológica em função da classificação TNM.

Tabela 10 – Distribuição da gradação histológica dos 58 casos de CCESM de acordo com o estadiamento da doença.^φ

Estágio da Doença	TNM	N (%)	BD n (%) ^Θ	MD n (%)	PD n (%)
Doença Inicial	T2N0M0	5 (8,6)	2 (3,4)	3 (5,2)	-
	T3N0M0	9 (13,8)	-	7 (12,5)	2 (3,5)
	T3N1M0	1 (1,7)	-	1 (1,7)	-
Doença Avançada	T3N2M0	4 (6,9)	-	3 (5,2)	1 (1,7)
	T4N0M0 *	34 (49,7)	2 (3,5)	22 (37,9)	6 (10,0)
	T4N1M0	3 (5,2)	-	3 (5,2)	-
	T4N2M0	2 (3,5)	-	2 (3,5)	-
Total		58 (100)	4 (6,9)	41 (71,2)	9 (15,2)

^φ - Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

* - Quatro pacientes não foram classificados, todos estadiados como T4N0M0.

^Θ - N – Número de pacientes.

5.1.2.8. Tratamento

Os dados referentes aos diferentes tipos de tratamento e sua relação com o estadiamento tumoral estão distribuídos na Tabela 11. Nove pacientes não foram submetidos ao tratamento por serem considerados FPT. Todos em estágio avançado da doença. Os demais (n=49) foram tratados utilizando modalidades terapêuticas únicas ou combinadas.

O tratamento combinado de radioterapia e cirurgia foi a modalidade terapêutica prevalente, utilizada para 80% (4/5) dos pacientes com doença inicial e em 41.0% (18/44) dos pacientes com doença avançada.

Por outro lado, a radioterapia exclusiva, segunda modalidade terapêutica mais empregada nesta amostra, foi utilizada somente para pacientes com doença avançada, correspondendo a 29,5% dos casos (13/44).

A terceira modalidade mais empregada foi a cirurgia exclusiva, para tratamento de nove pacientes, oito dos quais com doença avançada.

Outros três pacientes, também com com doença avançada, foram tratados pela combinação da radioterapia e quimioterapia. Apenas dois casos (estágio IV) foram submetidos a uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

O esvaziamento cervical foi realizado em seis casos. Destes, quatro tinham suspeita clínica e foram estadiados como doença avançada; os outros dois, também com doença avançada, não apresentaram evidência clínica de linfadenopatia metastática na primeira visita ao INCA.

Tabela 11 – Distribuição das principais modalidades terapêuticas utilizadas no tratamento dos 58 casos de CCESM, segundo o estadiamento dos tumores.^φ

Estágio	TNM	C	RT/C	RT	RT/QT	RT/QT/C	FPT	Total
II	T2N0M0	1 (1,7)	4 (6,9)	-	-	-	-	5 (8,7)
III	T3N0M0	-	5 (8,7)	1 (1,7)	2 (3,4)	1 (1,7)	-	9 (15,5)
	T3N1M0	-	-	-	-	-	1 (1,7)	1 (1,7)
	T3N2M0	-	3 (5,2)	1 (1,7)	-	-	-	4 (6,9)
IV	T4N0M0	8 (13,8)	6 (10,4)	10 (17,3)	1 (1,7)	1 (1,7)	8 (13,8)	34 (58,7)
	T4N1M0	-	2 (3,4)	1 (1,7)	-	-	-	3 (5,1)
	T4N2M0	-	2 (3,4)	-	-	-	-	2 (3,4)
Total		9 (15,5)	22 (37,9)	13 (22,4)	3 (5,1)	2 (3,4)	9 (15,5)	58 (100)

φ. Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a. FPT – fora de possibilidade terapêutica.

b. RT – radioterapia; QT – quimioterapia; C – cirurgia.

A dose média de radiação utilizada para o tratamento dos CCESM foi de 50,5 Gy (variação de 20 a 70 Gy), com 45,5 Gy (variação de 25 a 45 Gy) para a região cervical. Na tabela 12 estão distribuídas as doses de radiação de acordo com o estadiamento TNM e o tratamento usado, distinguindo entre abordagem terapêutica e paliativa.

Para os casos nos quais a quimioterapia foi empregada, a droga utilizada foi a cisplatina, numa dose que variou de 142 mg a 180 mg/ciclo.

Tabela 12 – Distribuição dos pacientes com CCESM submetidos a tratamento exclusivo ou associado de radioterapia.^φ

MT	N ^a	TNM (N)	DP ^b média (variação) - Gy	DC ^c média (variação) - Gy
R + Q	3	T3N0M0 (2)	65,5 (65 – 66)	-
		T4N0M0 (1)	45	45
C + R + Q	2	T3N0M0 (1)	71,2	45
		T4N0M0 (1)	55,8	-
C + R	22	T2N0M0 (4)	53,8 (45 – 70)	50
		T3N0M0 (5)	56,8 (50 – 60)	-
		T3N2M0 (3)	65,4 (61 – 70)	48,43 (45 – 50)
		T4N0M0 (5)	53,8 (50 – 65)	-
		T4N0M0 (1)	20	-
		T4N1M0 (2)	50 (50)	50 (50)
		T4N2M0 (2)	35 (20 – 50)	25 (25)
		T3N0M0 (1)*	80	-
R	13	T3N2M0 (1)	50	50
		T4N0M0 (6)	60 (45 – 70)	-
		T4N0M0 (4)*	35 (20 – 50)	45 (45)
		T4N1M0 (1)*	20	-

φ. Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

- a. MT (N) – Modalidade Terapêutica.
 b. DP – Dose Principal: média (variação) em Gy.
 c. DC – Dose Cervical: média (variação) em Gy.
 RT – radioterapia; QT – quimioterapia; C – cirurgia.
 * - Radioterapia com finalidade paliativa.

5.1.1.1. Seguimento dos pacientes

O tempo médio de seguimento foi de cerca de 18,1 meses, com uma variação de 1 a 108 meses.

Nesta amostra, 19 (38,8%) pacientes apresentaram lesão residual ao final do tratamento, confirmadas por exame anátomo-patológico, exame clínico ou de imagens. Deste total, quatro pacientes (21,0%) apresentavam doença inicial, tendo a metade (n=2) destes sido tratada com a combinação de radioterapia e cirurgia, outro paciente (n=1) foi submetido a cirurgia e o outro (n=1) a radioterapia. O restante dos pacientes (n=15) eram pacientes com doença avançada. De forma semelhante ao grupo de doença inicial, a maioria (n= 7, 46,7%) foi tratada com a combinação de radioterapia e cirurgia, outros 6 foram tratados exclusivamente com radioterapia e outros dois com terapia cirúrgica exclusiva. A tabela 13 ilustra a distribuição dos indivíduos com doença residual de acordo com o estadiamento TNM e a modalidade de tratamento.

Tabela 13 – Distribuição dos pacientes de CCESM com lesão residual em função do TNM e a modalidade terapêutica empregada.^φ

Estadiamento TNM	Modalidade Terapêutico		
	C	C + R ^a	R
	N(%)	N(%)	N(%)
T2N0M0	1 (5,3)	2 (10,5)	1 (5,3)
T3N0M0	-	1 (5,3)	1 (5,3)
T3N2M0	-	1 (5,3)	-
T4N0M0	1 (5,3)	4 (21,0)	5 (26,1)
T4N2M0	1 (5,3)	1 (5,3)	-
Total	3 (15,9)	9 (47,4)	7 (36,7)

φ. Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a – C – Cirurgia; R – Radioterapia.

Outros dez pacientes (17,2%) apresentaram recorrência local em um tempo médio de 7,4 meses (variação 2 a 23 meses). Todos apresentaram doença avançada. Todos os pacientes foram submetidos a tratamento combinado a saber: seis pacientes (60%) foram submetidos a radioterapia combinada com a cirurgia, dois (20%) a radioterapia com quimioterapia e os outros dois (20%) a combinação de cirurgia com radioterapia e quimioterapia. Nenhum destes pacientes foi considerado como tendo doença residual a partir do tratamento inicial, certificado por exame histopatológico ou de imagem (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos pacientes de CCESM com recorrência local em função do estadiamento TNM a modalidade terapêutica empregada.^φ

Estadiamento TNM	Modalidade Terapêutico		
	C + R	R + Q	R + Q + C ^a
T3N0M0	1 (10)	2 (20)	1 (10)
T3N2M0	1 (10)	-	-
T4N0M0	2 (20)	-	1 (10)
T4N1M0	1 (10)	-	-
T4N2M0	1 (10)	-	-
Total	6 (60)	2 (20)	2 (20)

φ. Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a – C – Cirurgia; R – Radioterapia; Q – Quimioterapia.

Treze casos dos 33 que foram submetidos a ressecção tumoral (exclusiva ou combinada) apresentaram margens cirúrgicas comprometidas. Destes, três (23,1%) foram classificados como doença inicial, os outros dez (76,9%) foram estadiados como doença avançada. O limite mais comprometido foi o posterior (61,5%), seguido do superior e o lateral, ambos com frequências semelhantes (30,7%). Chama atenção que em 84,6% dos casos foram observados mais de um limite comprometido. Na maioria dos casos, os

CCESM foram graduados histologicamente como moderadamente diferenciados. A Tabela 15 mostra a distribuição dos pacientes com margem comprometida em relação ao estadiamento e a gradação histológica.

Tabela 15 – Distribuição da gradação histológica dos 13 casos de CCESM com margens comprometidas de acordo com a classificação TNM^φ.

Estágio da doença	TNM	N ^λ	BD n ^λ	MD n	PD n
Doença Inicial	T2N0M0	3	1	2	-
	T3N0M0	2	-	2	-
	T3N2M0	1	-	1	-
Doença avançada	T4N0M0	4	-	2	2
	T4N1M0	1	-	1	-
	T4N2M0	2	-	2	-
Total		13	1	10	2

^φ - Fonte: Instituto Naciola do Câncer.

^λ - número de pacientes.

Metástases regionais foram evidenciadas em seis pacientes (10,3%), dentro de 1 a 6 meses de seguimento, tendo quatro sido confirmadas por exame anátomo patológico e duas por exame de imagem. Todos os casos foram classificados como doença avançada (T3/T4).

Em cinco pacientes (8,6%), todos com doença avançada, foram identificados a presença de metástases à distância, num tempo médio de 7,6 meses (variação de 2 e 26 meses) de seguimento. Ainda, destes cinco pacientes, 4 foram tratados com cirurgia combinada a radioterapia e, todos apresentaram margens comprometidas, ao passo que um foi tratado com radioterapia exclusiva e, apresentou lesão residual ao final deste tratamento. Destes casos, dois apresentaram metástases exclusivamente no pulmão; um em femur e pulmão; um calota craniana e coluna vertebral; e um na glândula

parótida. A Figura 3 demonstra a relação entre os diferentes tipos de intercorrências pós-terapêuticas identificadas na amostra estudada.

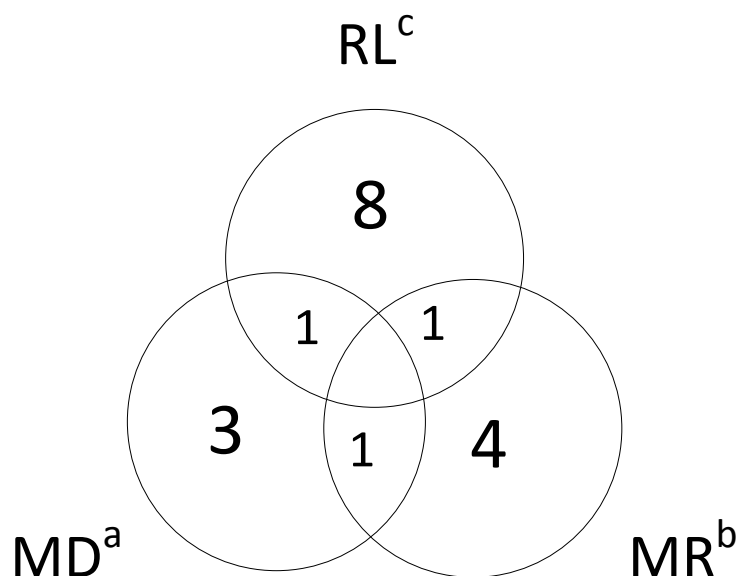


Figura 3 – Distribuição das metástases e recorrências dos observadas na amostra de CCESM estudada.

a – MD = Metástase à Distância

b – MR = Metástase Regional

c – RL = Recorrência Local

A taxa de mortalidade global em nossa amostra foi de 84,5% (49/58), sendo maior (93,9%) em pacientes com doença avançada (III/IV). Para os pacientes em estágio inicial (II) este índice foi de 40,0%. Não foram encontradas associações significantes entre a taxa de mortalidade e sexo dos pacientes, estágio da doença, dimensão da lesão (T), presença ou ausência de sintomatologia dolorosa, e atraso no diagnóstico da doença (estabelecido como maior que 5 meses de evolução dos sintomas antes do atendimento profissional) e a modalidade terapêutica empregada (Teste do Qui-quadrado, $p > 0,05$).

Considerando apenas os 49 casos em que os pacientes receberam algum tipo de tratamento, 40 evoluíram para óbito (81,6%), num tempo médio de 16,6 meses. Neste grupo, pode-se perceber uma maior proporção de óbitos

nos pacientes tratados com radioterapia e cirurgia. Além disto, considerando as diferentes intercorrências, pode-se também identificar que a margem cirúrgica comprometida e a presença de doença residual foram relacionadas a um maior percentual de óbitos. Todos indivíduos com confirmação histopatológica para metástase linfonodal evoluíram para o óbito com um tempo médio de 11,3 meses. Todos indivíduos que desenvolveram metástase a distância, evoluíram para o óbito, com um tempo médio de 23,3 meses. Apesar desta diferença aparentemente importante, não foi encontrado diferença estatisticamente entre ambos os grupos (Teste *U* de Mann-Whitney, $p > 0,05$). O maior tempo médio de óbito observado foi para os pacientes com 20 meses tratados com radioterapia, quimioterapia e cirurgia. As proporções dos óbitos dos pacientes segundo estadiamento da doença e o tempo de seguimento, bem como os diferentes tipos de intercorrências observadas no seguimento dos pacientes encontram-se distribuídas nas Tabela 16 e 17, respectivamente.

Tabela 16 – Distribuição dos casos de CCESM que evoluíram para óbito segundo o estadiamento da doença e o período de seguimento dos pacientes.^φ

Est Clin ^π	Total de óbitos	TNM	2 anos	5 anos	10 anos
			O/T (%) ^χ	O/T (%)	O/T (%)
II	3/5 (60,0)	T2N0M0	2/5 (40,0)	3/5 (60,0)	-
III	8/9 (88,9)	T3N0M0	4/9 (44,5)	7/8 (87,5)	2/2 (100)
		T3N1M0	1/1 (100)	1/1 (100)	-
		T3N2M0	4/4 (100)	4/4 (100)	-
IV	38/44 (86,4)	T4N0M0	30/34 (88,3)	27/28 (96,4)	11/11 (100)
		T4N1M0	3/3 (100)	1/1 (50,0)	-
		T4N2M0	2/2 (100)	2/2 (100)	1/1 (100)
TOTAL	49/58 (84,5%)		46/58 (79,3%)	45/49 (91,8%)	14/14 (100%)

^φ – Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA-MS/RJ, Brasil).

^π – Est Clin = Estadiamento Clínico.

^χ – O = óbito; T = total de pacientes.

(%) percentual para a frequência de óbitos.

Tabela 17 – Distribuição das metástases regionais, metástases à distância, recorrência e óbitos utilizadas de acordo com o tratamento combinado.^φ

MT ^a	N ^b .	MR ^c	MD ^d	DR ^e	Rec ^f	MC ^g	O (%)	Δt^{λ}
		O/T(Δt) ^λ	O/T(Δt)	O/T(Δt)	O/T(Δt)	O/T(Δt)		
RT + C	22	2/2 (19,5)	4/4 (15,8)	7/11 (18,0)	5/5 (17,0)	7/10 (14,3)	16 (72,7)	16,3
C ^g	9	1/1 (17,0)	-	1/1 (4,0)	0/1	2/3 (10,5)	8 (88,9)	14,5
RT	13	1/2 (5,0)	1/1 (34)	7/7 (19,4)	-	-	12 (92,3)	18,5
RT + C + QT ^g	2	1/1 (22,0)	-	-	2/2 (20,0)	-	2 (100)	20,0
RT/QT	3	-	-	-	2/2 (31,0)	-	3 (100)	22,7
Total	49	5/6 (16,6)	5/5 (19,4)	15/19 (17,7)	9/10 (21,7)	9/13 (15,0)	40 (81,6)	16,6

^φ Fonte: Instituto Nacional do Câncer (INCA, MS/RJ, Brasil).

a. MT – Modalidade Terapêutica: RT – radioterapia; QT – quimioterapia; C - cirurgia.

b. Número de casos

c. MR – Metástase Regional.

d. MD – Metástase a distância.

e. DR – Doença residual

f. Rec. – Recorrência.

g. MC – margem cirúrgica comprometida

λ. O/T – número de óbitos no total de pacientes; Δt - Tempo médio dos óbitos em meses.

Não foi possível identificar diferenças estatísticas significativas de sobrevida dos pacientes em 5 anos, a partir das seguintes variáveis estudadas: sexo dos pacientes, estadiamento clínico (TNM), modalidades terapêuticas, comprometimento marginal, invasão orbitária, gradação histológica e metástases (Figura 4).

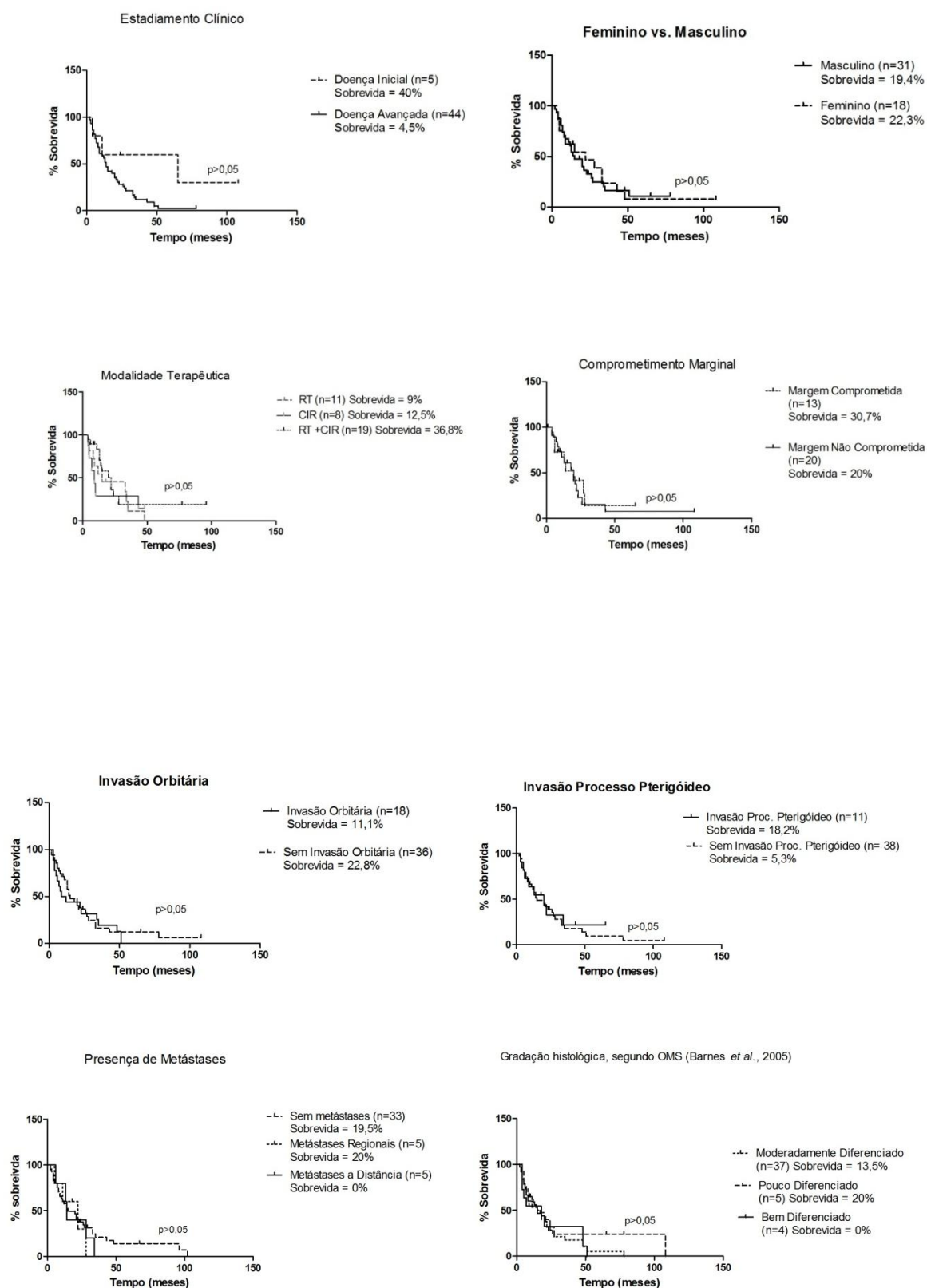


Figura 4 – Curvas de sobrevida dos pacientes com CCESM em cinco anos, segundo diferentes variáveis analisadas.

5.2. Variantes do Carcinoma de Células Escamosas

5.2.1. Carcinoma Verrucoso

Em nossa amostra, foi indentificado um caso de carcinoma verrucoso de seio maxilar, correspondendo a 1,7% dos CCSEM.

Este tumor foi diagnosticado numa paciente do sexo feminino, de 74 anos de idade, parda, referindo a presença de um “machucado na gengiva” com duração de seis meses. Na anamnese, a paciente negou ser etilista, sendo, todavia, ex-tabagista, tendo utilizado cigarro por 20 anos, com uma média de 30 cigarros diários, tendo interrompido seu uso há três anos.

Ao exame clínico, evidenciou-se a presença de aumento de volume palatino, impedindo a adaptação da prótese dentária. Clincamente, a lesão apresentava 4 cm de extensão, e foi estadiada no momento do seu diagnóstico como sendo T2N0M0. Ao exame de imagem (Tomografia Computadorizada) foi evidenciada lesão acometendo o seio maxilar, produzindo somente erosão em suas paredes.

O tratamento realizado foi exclusivamente cirúrgico, tendo sido realizada uma maxilarectomia total, com obtenção de margens livres. A mesma teve seguimento e encontra-se no momento viva sem a presença de doença.

5.2.2. Carcinoma de células escamosas basalóide

Foi indentificado apenas um caso de carcinoma de células escamosas basalóide de seio maxilar, correspondendo a 1,7% dos CCSEM.

Este tumor foi diagnosticado numa paciente do sexo feminino, de 55 anos de idade, referindo “caroço na face” com evolução de cerca de 2 meses. Na anamnese, a paciente negou ser etilista e tabagista.

Ao exame clínico, evidenciou-se a presença de proptose do olho direito, aumento de volume facial ipsilateral, obstrução nasal e epistaxe. Clincamente,

a lesão apresentava 8 cm de extensão, estadiada como T4N0M0. Ao exame de imagem (Tomografia Computadorizada) observou-se extensão do tumor para fossa nasal direita e esquerda, nasofaringe direita, espaço pterigóideo e fossa pterigomaxilar à direita; invasão da fossa infratemporal, espaço mastigador comprometendo masseter e temporal; invasão da fissura infra orbitária e da cavidade orbitária direitas, causando deslocamento superior do globo ocular homolateral; presença de invasão dos seios etmoidal, frontal, esfenoidal direito, com destruição do osso zigomático direito, parede lateral do seio esfenoidal direito, lâmina crivosa do etmóide e seio frontal direito.

Devido a extensão da lesão, a paciente foi considerada FPT, sendo realizada radioterapia paliativa com dose de 70 Gy. Cerca de 6 meses, após a realização da radioterapia foi notada clinicamente a presença de metástase regional em nível I. Após esta constatação foram realizados apenas cuidados paliativos para a mesma, tendo havido a evolução do óbito em 5 meses.

5.2.3. Carcinoma de Células Fusiformes

Esta variante do CCESM também foi diagnosticada em apenas um paciente (1,7%).

Este tumor foi diagnosticado numa paciente do sexo feminino, de 39 anos de idade, referindo “dor e ferida na gengiva” com evolução de cerca de 1 mês. Na anamnese, a paciente negou ser etilista e ex-tabagista, com consumo diário de 8 cigarros durante 24 anos, que foi descontinuado há três anos.

Clinicamente, constatou-se a presença lesão gengival com cerca de 3 cm de diâmetro, ulcerada, estadiada como T2N2M0. O exame do pescoço revelou linfonodos palpáveis em nível II com 4 cm de diâmetro.

Ao exame de imagem (Tomografia Computadorizada), observou-se lesão em seio maxilar do lado esquerdo, com comprometimento de fossa nasal homolateral.

O tratamento realizado foi cirurgia combinada a radioterapia adjuvante. O procedimento cirúrgico realizado foi a maxilectomia de infra e meso estrutura

esquerda, exenteração da fossa nasal esquerda e esvaziamento cervical do lado esquerdo. Histologicamente, as margens cirúrgicas foram tidas como livres de doença, evidenciando-se, contudo, metástases em linfonodos dos níveis I e II. Na sequência, a paciente foi submetida a radioterapia com uma dose primária de 50 Gy e cervical de 50 Gy.

Após 2 meses de radioterapia foi notada a presença de metástase à distância em segmento posterior do 10º arcos costal à esquerda e 4º arco costal à direita através de cintilografia óssea com ^{99}Tc e radiograficamente. Para esta metástase foi realizada como tratamento radioterápico com 20Gy, tendo a paciente evoluído para o óbito 2 meses após o diagnóstico.

6. DISCUSSÃO

No presente trabalho uma amostra de 61 casos de CCE foram identificados como de seio maxilar, incluindo três variantes raramente identificadas nesta localização: carcinoma de células escamosas basalóide, carcinoma verrucoso e carcinoma de células fusiformes. Em conjunto, esta amostra representou 43,5% de todos os tumores sinusais malignos e 57% deste grupo que são de origem epitelial. Dos 61 tumores, 58 formaram o grupo dos CCESM clássicos (queratinizantes e não queratinizantes), representando 41,5% as neoplasias malignas e 54,2% dos tumores epiteliais do seio maxilar. Nossos dados mostraram ainda que estes tumores apresentam-se clinicamente como aumento de volume facial ou bucal, associados à sintomatologia dolorosa, e obstrução nasal. Grande parte destes tumores foi diagnosticada em estágio avançado (III e IV), sendo mais freqüentemente tratada com uma associação de radioterapia e cirurgia. Em geral o prognóstico foi reservado, verificando-se 91,8% de óbitos em cinco anos de seguimento, dos quais 93,4% ocorreram em pacientes com doença em estágio avançado. Ademais, não foi possível verificar associação de óbito com nenhuma das variáveis classicamente discutidas na literatura: idade e sexo dos pacientes, estadiamento da doença, acometimento da órbita, tempo de evolução dos sintomas, metástases regionais e a distância, gradação histológica. De forma semelhante, as curvas de sobrevida considerando estas variáveis não mostraram diferenças estatisticamente significativas, sugerindo, provavelmente, que o prognóstico altamente desfavorável destes casos esteja influenciado pelo estágio avançado da doença no momento do diagnóstico, que predominou nesta amostra.

A presente série estudada de CCESM representa a única série identificada no Brasil e na América do Sul. Ademais, embora se mostre aparentemente pequena, é numericamente muito semelhante às aquelas observadas em outros centros importantes pelo mundo (Jiang *et al.*, 1991; Paulino *et al.*, 1998; Tiwari *et al.*, 2000; Waldron *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Quershi *et al.*, 2006). Desta forma, nossa amostra

ganha particular relevância quanto a sua representatividade regional. A propósito, Bhattacharyya (2003), discute as dificuldades dos diferentes centros de referência no mundo em conseguir coletar amostras de tumores de seio maxilar (todos os tipos) num período de tempo semelhante ao avaliado neste estudo. Em geral, as amostras variam de 50 a 100 casos, fazendo parte, por vezes, de um esforço multi-institucional (Calderón-Garcidueñas *et al.*, 2000; Wladro *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Ariyoshi *et al.*, 2008). Embora possam concorrer para 80% dos cânceres incidentes nos seios paranasais, representa apenas 0,2% a 0,5% de todos os cânceres humanos e 3% daqueles da região de cabeça e pescoço (Grant, 1970; Waldron *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Nishimura *et al.*, 2008).

Estes fatos também justificariam a pouca informação disponível que venha a assegurar índices precisos de sua incidência, não obstante a sua relevância, traduzida pelo padrão de diagnóstico e prognóstico relatado na literatura. Parte desta imprecisão reside no fato de que a maior parte dos trabalhos discute estes tumores como parte de um grupo pertencente ao trato nasossinusal, sem avaliá-los isoladamente (Lavertu *et al.*, 1989; Waldron *et al.*, 2000; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002). Estes aspectos devem ser considerados quando da análise de qualquer tipo de neoplasia maligna incidente nos seios maxilares.

Chama atenção a destacada prevalência das neoplasias malignas dos seios maxilares no trato sinonasal, chegando, como já considerado, a cerca de 50% dos cânceres do trato sinonasal e até 80% dos seios paranasais (Muir & Nectoux, 1980). Resto & Desclher (2004) destacam que o maior tamanho do seio maxilar comparado as demais cavidades do trato sinonasal favoreceria maior exposição das células sinusais as substâncias carcinogênicas aerolizadas. Ao mesmo tempo, favoreceria a uma maior probabilidade de aparecimento do dano genético celular induzido pela ação carcinogênica.

Os CCESM, em particular, constituem-se no grupo de neoplasias do seio maxilar mais freqüente, perfazendo em nossa amostra 41,5% dos tipos histológicos observados nesta localização. Estes dados estão em consonância

com aqueles observados na literatura, especialmente nas amostras provenientes de países ocidentais (Jiang *et al.*, 1991; Calderón-Garcidueñas *et al.*, 2000; Myers *et al.*, 2002; Cantù *et al.*, 2008).

Não obstante esta concordância, vale ressaltar que a imprecisão na definição da origem dos tumores pode contribuir significativamente com variações nos índices de incidência relatados, variando desde 39,1% (Cantù *et al.*, 2008) até 87,5% (Paulino *et al.*, 2000). Algumas séries estudadas consideram a inclusão de tumores que afetam o seio maxilar, enquanto outros definem a amostra como tendo epicentro em seio maxilar, sem a descrição dos critérios utilizados nesta definição. Corroborando este dado, Myers *et al.* (2002) observaram que até 25% destes tumores se apresentam como lesões restritas a cavidade sinusal no momento do diagnóstico (Lavertu *et al.*, 1989; Le *et al.*, 1999; Myers *et al.*, 2002; Resto & Deschler, 2004). Em nossa amostra, nenhum caso mostrou-se restrito aos limites do seio maxilar, dificultando uma apreciação objetiva de sua origem. O critério de epicentro, embora palpável, pode se apresentar deficiente, já que, durante a sua progressão, a invasão não se dá de forma homogênea em todas as direções, mas favorecendo regiões de menor resistência.

A etiologia do câncer nasosinusal não está completamente elucidada, porém a literatura mostra que exposição a fatores ambientais, tais como o pó de madeira (abeto e pinho), fumo e álcool estão associados ao CCESM (Cabrerizo *et al.*, 2006; d'Errico *et al.*, 2009). Embora nossos resultados não permitam obter dados conclusivos sobre esta associação, observamos que aproximadamente 65% dos pacientes eram fumantes ou já tinham feito o uso de tabaco, com um maior percentual associado a pacientes do sexo masculino (Vaughan & Davis, 1991; Demers *et al.*, 1995; 't Mannetje *et al.*, 1999; Tiwari *et al.*, 2000; Cabrerizo *et al.*, 2006).

Segundo dados da literatura, a relação entre homens e mulheres afetadas por CCESM foi acima de 2,0:1, com uma média de idade variando entre 55 e 65 anos (Barnes *et al.*, 2005). Os dados de nossa amostra, apesar da maioria ser indivíduos do sexo masculino, mostra proporcionalmente uma

maior presença de mulheres, perfazendo uma relação H:M de 1,5:1, com uma idade média aproximada de 59 anos (Calderón-Garcidueñas *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Carrillo *et al.*, 2005; Quershi *et al.*, 2006). Dados da literatura explicam a prevalência destas lesões nos homens em função de sua maior exposição aos agentes etiológicos ligados a sua atividade profissional (pó de madeira, indústria de couro, solventes orgânicos) ou estilo de vida (fumo e álcool) (Cabrerizo *et al.*, 2007). Os nossos achados são de certa forma, discrepantes, muito embora não fosse possível identificar uma explicação em função de que não obtivemos registros confiáveis acerca da atividade profissional dos pacientes. Não obstante, dados epidemiológicos têm mostrado que, no Brasil, as mulheres procuram mais freqüentemente o serviço de saúde, motivadas especialmente por políticas públicas de saúde específicas a elas direcionadas (Bordin & Bortolomiol, 1993). Outro dado passível de observação é o fato das mulheres com o passar das décadas estarem aumentando o consumo de álcool e tabaco.

No tocante a evolução da sintomatologia, observamos que a média encontrada nesta amostra foi de $7,1 \pm 9$ meses, sendo a variação de 1 a 44 meses, maior que o usualmente observado na literatura, em torno de 4 meses para tumores epiteliais de seio maxilar (Waldron *et al.*, 2000). Em geral, este atraso é considerado pela literatura como um fator associado em parte a aspectos da anatomia do seio maxilar, que, sendo uma estrutura óssea oca, favorece um padrão insidioso de crescimento tumoral. Por outro lado, os sinais de alerta da doença, que decorrem da invasão com destruição das paredes ósseas sinusais, são bastante similares aqueles decorrentes de sinusopatias inflamatórias. Neste sentido, os sintomas mais freqüentemente relatados para doenças avançadas como aumentam de volume facial e bucal, obstrução nasal e epistaxe, também foram encontrados em nossa amostra (Lavertu *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2001; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers *et al.*, 2002; Nishimura *et al.*, 2008).

Chama atenção ademais, que no presente trabalho os principais sintomas, segundo sua topografia, foram: aumento de volume facial e bucal, dor oro-facial e sangramento nasal. Estes sinais ressaltam a extensão extra-

sinusal da doença, um aspecto muito comum e característico da progressão tumoral.

A propósito, nossos achados mostram que, para as doenças em estágios iniciais, a progressão tumoral envolveu principalmente cavidade bucal e nasal. Estas estruturas persistiram com o crescimento da doença, sendo acometidas também com maior frequência nas lesões T3 e T4. Todavia, neste grupo, outros seios paranasais, sobretudo o etmoidal, órbita e processos pterigóideos tiveram frequências elevadas de acometimento não observadas para lesões iniciais. Estes achados indicam um padrão de crescimento anteroposterior e superior para estas lesões (Thompson, 2006), justificando também outras queixas disfuncionais graves frequentes, especialmente para lesões avançadas, observadas em nossa amostra como parestesia e paralisias faciais, diplopia, exoftalmia, e otalgia.

Thompson (2006), corroborando outros autores (Weymuller *et al.*, 1980; Myers *et al.*, 2002; Resto & Dreschler, 2004) afirmam que queixas oftalmológicas, déficits dos nervos cranianos e tumoração facial estão associados a um prognóstico menos favorável. Isto pode ser explicado pelo resultado do crescimento anterior do tumor para tecidos moles e o envolvimento do nervo infra-orbitário, e do crescimento inferior e posterior causando invasão do músculo pterigóideo e sintomas auriculares. Em nossa amostra, 100% das queixas oftálmicas foram em tumores avançados. Quadro semelhante tem sido descrito na literatura, mostrando uma forte relação desta sintomatologia com uma evolução desfavorável para os pacientes (Lavertu *et al.*, 1989; Dulguerov *et al.*, 2001; Thompson, 2006). Estes dados salientam a necessidade do diagnóstico precoce do tumor, que deve ser sempre considerado frente a sintomatologias inexpressivas e inespecíficas que sejam persistentes, especialmente nos pacientes que apresentam fatores tidos como de risco para estas neoplasias.

De forma similar ao reportado pela literatura, grande proporção dos pacientes aqui estudados apresentaram-se no momento do diagnóstico com doença avançada (T3/T4), perfazendo perto de 90% dos casos (Nishino *et*

al., 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Dulguerov *et al.*, 2001; Myers & Oxford, 2004; Nishimura *et al.*, 2008).

Como já foi considerado anteriormente, tanto a configuração anatômica do seio maxilar quanto o tipo de sintomatologia associado à progressão tumoral parece estar diretamente associado a este padrão de diagnóstico (Bush & Bagshaw, 1982; Dulguerov *et al.*, 2001; Thompson, 2006). Chama a atenção, neste sentido, o histórico de múltiplas e diversificadas abordagens terapêuticas ineficazes, associadas a uma propedêutica incorreta, que potencializam o atraso, favorecendo o diagnóstico em estágios avançados (Dulguerov *et al.*, 2001). Embora não tenha sido objetivo deste trabalho, e também não quantificado pela ausência relativa de registros específicos sobre este dado, pudemos observar vários casos em que estas abordagens equivocadas também se fizeram presentes em nossa amostra.

Outro dado importante identificado na apresentação clínica dos CCESM, reforçando os dados previamente expressos, foi a presença de nódulos cervicais, característica de lesão metastática regional. A presença deste dado constitui-se num sinal de alerta importante na suspeição de malignidade quando da presença de sinais e sintomas locais inespecíficos. Em nossa amostra, 17,3% dos pacientes apresentaram-se na primeira visita com linfonodos suspeitos, sendo que 4 dos 5 casos que foram examinados histologicamente mostraram-se positivos, demonstrando a importância da impressão clínica no momento do diagnóstico. Se considerarmos apenas os casos confirmados histologicamente quando do tratamento cirúrgico, este índice fica em torno de 7%, dado este compatível com aqueles observados na literatura, que variam de 5% a 15%. Este índice, na média, tem sido considerado maior que aqueles vistos para outros tipos histológicos de tumores malignos cujo valor é de cerca de 6% (Itami *et al.*, 1998; Le *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Cantù *et al.*, 2008).

A presença de linfadenopatia metastática tem sido investigada quanto a sua influência sobre a evolução dos CCESM. Waldron *et al.* (2000) tem mostrado que a presença de metástases regionais na apresentação estão

diretamente relacionados ao prognóstico (Waldron *et al.*, 2000). Todos os pacientes com linfadenopatia metastática na primeira visita, confirmadas histologicamente, tiveram prognóstico desfavorável, evoluindo para óbito num intervalo de tempo médio de 11, 2 meses.

Dados da literatura não permitem identificar ainda um consenso acerca da melhor abordagem terapêutica para o CCESM. Todavia, a combinação de radioterapia e cirurgia tem se mostrado mais eficiente e, portanto, a mais indicada modalidade terapêutica para o tratamento destes pacientes (Lavertu *et al.*, 1989; Lee *et al.*, 1989; Resto & Deschler, 2004). Ademais, esta abordagem tem sido associada a uma taxa de sobrevida acima de 40%, sem evidência de doença (Jiang *et al.*, 1991; Tiwari *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001). Em nossa amostra, consoante a literatura mundial, este foi o método terapêutico mais empregado (37,9%), sendo a maxilectomia parcial o procedimento cirúrgico mais utilizado, acompanhado de uma dose média de radiação 52 Gy. Em nossa amostra dos 22 indivíduos tratados nesta modalidade, 27,2% (n=6) não evoluíram para o óbito, um achado aquém do que tem sido observado na literatura.

Em nossa amostra, apenas 20% dos indivíduos (n=4) tratados por modalidade única (cirurgia ou radioterapia), encontravam-se vivos após um seguimento mínimo de 5 anos, já aqueles abordados de forma multiterapêutica (cirurgia + radioterapia, cirurgia + radioterapia + quimioterapia, radioterapia + quimioterapia) 8,2% (n=18) dos indivíduos tratados com terapia combinada não evoluíram para o óbito em 5 anos. Valores bem abaixo do encontrado na literatura, onde os pacientes tratados de forma multiterapêutica apresentaram uma taxa de sobrevida em 5 anos de cerca de 42,3% (Lavertu *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2001).

O uso exclusivo da radioterapia tem sido indicado para aqueles pacientes em que há restrição clínica à ressecção cirúrgica, como por exemplo a proximidade dos tumores de estruturas craniofaciais nobres, criando dificuldades técnicas na sua ressecção; elevado grau de delibitação sistêmica do paciente, a recusa ao tratamento cirúrgico (Jiang *et al.*, 1991; Le *et al.*,

2000; Hayashi *et al.*, 2001; Cantù *et al.*, 2008). Um fator limitador do uso exclusivo da radioterapia como modalidade curativa é o fato de a dose média curativa estar entre 60 e 70 Gy, apresentando potencial efeito danoso as estruturas vizinhas (por exemplo: lesão ao nervo óptico, cérebro, osso). Em nossa amostra esta modalidade foi empregada em 22,4% dos pacientes. Índices similares tem sido relatado na literatura, (Paulino *et al.*, 1998; Le *et al.*, 2000; Hayashy *et al.*, 2001; Dulguerov *et al.*, 2001), embora frequências muito aquém e além destas também tem sido registradas (Lavertu *et al.*, 1989; Stern *et al.*, 1993), estando a dose média em torno de 50Gy (Jiang *et al.*, 1991; Waldron *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001). Para nossos casos, esta modalidade foi empregada exclusivamente em pacientes com doença em estágio avançado, dos quais 46,2% foram de forma paliativa. Dos 13 pacientes tratados assim com intenção terapêutica, 12 (92,3%) evoluíram para o óbito, um índice extremamente elevado. Índices elevados de óbito também tem sido descritos na literatura para estes pacientes, chegando até 100% em 10 anos de seguimento (Lavertu *et al.*, 1989; Paulino *et al.*, 1998; Le *et al.*, 1999; Hayashi *et al.*, 2001; Qureshi *et al.*, 2006). Também aqui, muito provavelmente, o estadiamento avançado das neoplasias pode ter sido determinante neste padrão de sobrevida. Em nossa amostra, não foi possível identificar objetivamente nos registros consultados, menção a outros fatores que pudessem determinar este padrão de prognóstico observado.

A constante presença de resultados desfavoráveis em longo prazo tem levado alguns profissionais a utilizarem quimioterapia, em geral combinada com radioterapia e/ou cirurgia, sobretudo para os casos considerados doença avançada. Esta modalidade tem sido escolhida em função de possibilitar a preservação orgânica e funcional da área afetada (Resto & Deschler, 2004; Nishimura *et al.*, 2008). Em nossa amostra, a quimioterapia foi pouco utilizada, sendo realizada em combinação com radioterapia (n=3) ou associada a radioterapia e cirurgia (n = 2). Somente pacientes com doença avançada receberam este tratamento. Nossos resultados mostraram que todos os pacientes tratados assim evoluíram para óbito. Contrastando com estes achados, recente experiência relatada por Nishimura *et al.* (2008) têm

mostrado uma sobrevida de 60% quando a quimioterapia foi utilizada como terapêutica combinada. Estes achados criam uma expectativa de melhores perspectivas para abordagem destes tumores cujo prognóstico tem se revelado, em geral, desfavorável. Dados da literatura, não nos permitem uma conclusão, com relação a melhor sequência a ser empregada quando da associação da radioterapia e da cirurgia (Lavertu *et al.*, 1989; Hayashi *et al.*, 2001; Dulguerov *et al.*, 2001). Mas há informações bastante promissoras quanto a sequência radioterapia e cirurgia.

É importante ressaltar que não observamos diferenças estatísticas quanto a sobrevida dos pacientes em 5 anos para as modalidades terapêuticas empregadas. Estes dados mostram a necessidade de se avaliar a utilização de novas modalidades terapêuticas e precisar melhor a indicação que possa concorrer para melhoras na taxa de sobrevida.

Um dado pouco discutido na literatura é a presença de comprometimento marginal após o tratamento cirúrgico e a presença de lesão residual. Em nossa amostra, o comprometimento marginal foi observado em 39% dos casos considerando o tratamento cirúrgico combinado ou não à radioterapia, achado similar a outros relatos, situando-se entre 24% e 37,5% (Jiang *et al.*, 1991; Qureshi *et al.*, 2006). Os locais mais acometidos foram as margens posterior, superior e lateral que, somadas ao estágio avançado frequentemente identificado nestes pacientes, sugerem a dificuldade de sucesso no controle local da doença pela abordagem cirúrgica. Não foi possível verificar associação entre sobrevida em 5 anos e a presença de comprometimento marginal em nossa amostra. Não conseguimos identificar na literatura nenhuma informação sobre este dado.

A presença de metástases linfonodais cervicais tem motivado a indicação do uso da radioterapia cervical eletiva para todos os pacientes com CCESM nos estágios T3 ou T4 (Stern *et al.*, 1993; Le *et al.*, 2000; Hayashi *et al.*, 2001; Cantù *et al.*, 2008). Porém, esta abordagem tem sido descartada por outros autores, tendo em vista a ausência ou baixas taxas de metástases regionais observadas para estas lesões. Estes casos têm sido tratados com

sucesso por meio da combinação de cirurgia e radioterapia (Dulguerov *et al.*, 2001; Cantù *et al.*, 2008).

A recorrência local tem sido considerada a principal causa de falha no tratamento do CCEM (Paulino *et al.*, 1998; Tiwari *et al.*, 2000). De forma consoante a literatura, a recorrência local também foi vista como a falha mais comum, apresentando um índice de cerca de 17% (n=10), evoluindo para o óbito num tempo médio de 21,9 meses.

O índice de metástase a distância dos pacientes com CCEM tem sido descrito como até 18% dos casos, segundos dados da literatura. A taxa de indivíduos com metástase a distância em nossa amostra foi de 10,4% sendo os órgãos mais acometidos pulmões e ossos, de forma semelhante ao descrito pela literatura (Myers *et al.*, 2002; Katz *et al.*, 2002; Resto & Deschler, 2004). Esta taxa observada em nossa amostra foi semelhante a observada por Paulino *et al.* (1998). Esta discrepância pode sugerir que em nossos casos os pacientes tenham evoluído para óbito em menor tempo, dificultando o diagnóstico clínico e mesmo patológico das metástases. Em nossa amostra, o tempo médio para evolução do óbito geral dos pacientes foi de 18,7 meses, sendo de 22,8 meses para aqueles com metástases a distância, um pouco menor que o tempo observado para os sem metástases a distância: 18,1 meses. Estes valores são inferiores, aos encontrados por Paulino *et al.* (1998) que foi de 30 meses. Já ao analisarmos os indivíduos que apresentavam linfonodo cervical positivo na entrada o intervalo de tempo foi de 11 meses, quase metade do período para aqueles que não apresentavam linfonodo positivo na primeira vista (20,4 meses).

Algumas considerações adicionais merecem ser feitas para a análise de sobrevida. Alguns estudos têm mostrado que a sobrevida global dos CCEM em 2 anos foi de cerca de 60%, ao passo que com 5 anos esta taxa variou de cerca de 35% a 45,2% (Quershi *et al.*, 2006; Cantù *et al.*, 2008). No entanto, numa amostra de 401 pacientes de CCEM a partir dos dados do SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), nos EUA, a sobrevida global em 5 anos foi de 29,2%. Para estes pacientes, a mediana de tempo de sobrevida

foi de 18 meses (Bhattacharyya, 2003). Em nossa amostra, a sobrevida observada em 2 anos e 5 anos foram, respectivamente, 20,7% e 8,1%.

Vários fatores têm sido implicados com os altos índices de mortalidade, a saber: atraso e estágio do diagnóstico, presença de linfadenopatia no diagnóstico e na progressão tumoral, invasão orbitária e dos processos pterigóideos, tamanho da lesão. Em nossa amostra, embora não tenhamos obtidos uma associação de óbitos com o estágio da doença, acreditamos que este parâmetro tenha sido relevante nesta evolução, tendo em vista que 91,4% dos indivíduos foram diagnosticados nos estágios T3/T4. Associado a este fator, destaca-se ainda uma marcante concentração de indivíduos no estadiamento T4N0M0 (56,9%) que apresenta um prognóstico sabidamente pior (Kondo *et al.*, 1985) quando comparado ao T3N0M0 (15,5%). Em nossa amostra, os indivíduos estadiados em T4N0M0 apresentaram 11,8% de sobrevida em 2 anos e 3,5% em 5 anos, ao passo que os pacientes estadiados como T3N0M0 apresentaram 44,5% e 12,5% em 2 e 5 anos respectivamente. Isto pode ser corroborado com o tempo de evolução para óbito, em nosso estudo, no caso do T4N0M0, este foi de 16,9 meses, ao passo que para o T3N0M0 foi de 25,5 meses.

Em relação as variantes do CCSEM do seio maxilar, observamos que nosso caso de carcinoma verrucoso apresenta características opostas ao perfil sócio-demográfico descrito na literatura (Spiro, 1998; Addante & McKenna, 2004). Ainda, de forma dissonante em relação o relato de outros autores, no momento do diagnóstico nossa paciente apresentava-se com doença inicial, ao passo que 75% dos autores citam que este tumor no momento do diagnóstico se apresenta como doença avançada. O tratamento, aqui realizado, foi compatível com o descrito na literatura, sendo feita a excisão cirúrgica com sucesso (Thompson, 2003).

Outra variante do CCSEM aqui encontrada, foi o carcinoma de células escamosas basalóide, que segundo a literatura é uma lesão extremamente agressiva, tendo o álcool e o tabagismo como fatores de risco para o desenvolvimento deste tumor. No trato sinonasal, apresenta predileção por

indivíduos masculinos da sexta ou sétima década de vida. No momento do diagnóstico, na grande maioria das vezes, o tumor é visto como doença avançada (Wienecke *et al.*, 1999; Ide *et al.*, 2002; Oikawa *et al.*, 2007; Yu *et al.*, 2008). Em nosso estudo, o paciente portador de CCESM basalóide, era uma mulher, na sexta década de vida, e com doença em estágio avançado. De forma semelhante ao encontrado em outros casos, esta paciente também apresentava o tumor em estágio avançado. O tratamento preconizado é agressivo com radioterapia adjuvante (Wienecke *et al.*, 1999; Thompson, 2003; Oikawa *et al.*, 2007), porém neste caso aqui descrito, a cirurgia foi descartada diante da extensão, sendo feita opção pela radioterapia paliativa. Por fim, a terceira variante vista nesta amostra foi o carcinoma de células fusiformes, tendo também sido visto de forma oposta aos dados epidemiológicos da literatura. Enquanto, a literatura cita ser mais comum em homens da sétima década de vida, observamos a nossa lesão em uma mulher, na quarta década. De forma consonante ao já citado por outros autores, a sintomatologia foi semelhante (Levertton & Evans, 1981; Howard *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2008). Outra divergência, foi o fato de termos feito o diagnóstico em um estágio precoce, ao passo que pelos dados a literatura, a doença é comumente vista como doença avançada (Howard *et al.*, 2007; Kumar *et al.*, 2008). O tratamento preconizado é a ressecção da lesão com radioterapia combinada a cirurgia (Thompson, 2003), tendo sido este o método terapêutico realizado com essa paciente.

Embora nossos resultados não tenham nos mostrado aparentemente fatores que influenciassem os níveis de sobrevida observados, acreditamos que o padrão de progressão da doença, com sua apresentação inicial como doença avançada na grande maioria dos casos estudados, tenha concorrido expressivamente para o prognóstico extremamente desfavorável encontrado. Ressalta-se, com estes resultados, a necessidade premente de rever os principais fatores que expliquem esta apresentação clínica dos pacientes para nortear a formulação de propostas educativas e de diagnóstico precoce destas neoplasias. Paralelamente, é fundamental que se revejam os procedimentos terapêuticos empregados, que viabiliza a formulação de protocolos que

possam ser utilizados mais sistematicamente e que traduzam maior eficácia no controle da doença.

7. CONCLUSÃO

Do estudo realizado, pode-se concluir:

1. Os CCESM com suas variantes perfazem 41,5% dos tumores de seio maxilar, sendo não só a lesão mais comum entre os tumores epitilais como também entre todos os tumores aí originados.
2. Os CCESM apresentam-se clinicamente como doença avançada, unilateral, acometendo preferencialmente homens, leucodermas, entre a 5ª e 7ª décadas de vida, com sintomatologia expressa preferencialmente na face e boca e nariz, traduzida pelo aumento de volume, dor, obstrução nasal e epistaxe. A sintomatologia oftálmicas e auriculares são vistas exclusivamente em doenças avançadas.
3. As principais modalidades terapêuticas empregadas foram a cirurgia combinada a radioterapia, radioterapia exclusiva, seguida por cirurgia exclusiva.
4. Os principais tipos de intercorrências observadas em ordem de frequência foram doença residual (38,8%) e recorrência local (17,2%), denotando a dificuldade no controle loco-regional da doença, seguida de metástases regionais (10,3%) e a distância. a distância (8,6%).
5. Houve uma elevada taxa de óbitos, que aumento de 2 anos (79,3%) a 10 anos (100,0%), com uma taxa global de 84,5%. Não foi possível identificar nenhum fator associado a sobrevida ou diferenças nos índices de sobrevida dos pacientes com CCESM.
6. Nossos resultados mostraram que as variantes de CCE são raras em seio maxilar.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Addante RR, McKenna SJ. Verrucous Carcinoma. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** 2006; 18(4): 513-519.

Alvarez I, Suárez C, Rodrigo JP, Nuñez F, Caminero MJ. Prognostic factors in paranasal sinus cancer. **Am J Otolaryngol.** 1995; 16(2): 109-114.

Ariyoshi Y, Shimahara M, Omura K, Yamamoto E, Mizuki H, Chiba H et al. Epidemiological study of malignant tumors in the oral and maxillofacial region: survey of member institutions of the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2002. **Int J Clin Oncol.** 2008; 13(3): 220-228.

Banks ER, Frierson HF Jr, Mills SE, George E, Zarbo RJ, Swanson PE. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 40 cases. **Am J Surg Pathol.** 1992 Oct;16(10):939-46.

Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours.** IARC, 2005.

Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer. **J Oral Maxillofac Surg.** 2003 61(9): 1016-1021.

Blanch JL, Ruiz AM, Alos L, Traserra-Coderch J, Bernal-Sprekelsen M. Treatment of 125 sinonasal tumors: Prognostic factors, outcome, and follow-up. **Otolaryngol. Head Neck Surg.** 2004; 131(6): 973-976

Bordin R & Bortolomiol L. Frequência aos serviços de saúde. **Rev. HCPA & Fac. Med. Univ. Fed. Rio Gd. do Sul.** 1993; 13(2): 66-72

Bush SF & Bagshaw MA. Carcinoma of paranasal sinuses. **Cancer.** 1982; 50: 154-158.

Cabrerizo JRG, Dotú CO, Gili JRM, Llopis JMF, Vintro XL, Beltrán JDJ. Análisis epidemiológico de 72 carcinomas de fosas y senos paranasales. **Acta Otorrinolaringol.** 2006; 57: 359-363.

Cabrerizo JRG, Garcia AS, Gili JRM, Dotú CO. Revision of carcinomas in paranasal sinus. **Acta Otorrinolaringol Esp.** 2007;58(6):266-275.

Calderón-Garcidueñas L, Delgado R, Calderón-Garcidueñas A, Meneses A, Ruiz LM, De La Garza J, et al. Malignant neoplasms of the nasal cavity and paranasal sinuses: A series of 256 patients in Mexico City and

Cantú G, Bimbi G, Miceli R, Mariani L, Colombo S, Riccio S, et al. Lymph Node Metastases in Malignant Tumors of the Paranasal Sinuses. **Arch Otolaryngol Head and Neck Surg.** 2008; 134(2):170-177.

Carrau RL, Segas J, Nuss DW, Snyderman CH, Janecka IP, Myers EN, et al. Squamous cell carcinoma of the sinonasal tract invading orbit. **Laryngoscope**. 1999; 109(2):230-235.

Carrillo JF, Güemes A, Ramírez-Ortega MC, Oñate-Ocaña LF. Prognostic

Chaudhry AP, Gorlin RJ, Mosser DG. Carcinoma of the antrum: a clinical and histopathologic study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology**. 1960; 13(3):269-281.

Choi EC, Choi YS, Kim CH, Kim K, Kim KS, Lee JG, et al. Surgical outcome of radical maxillectomy in advanced maxillary sinus cancers. **Yonsei Med J**. 2004; 45(4): 621-628.

Cobo F, García C, Talavera P, Bravo J, Cabrera C, Concha A. Human papillomavirus associated with papillary squamous cell carcinoma of the oropharynx in a renal transplant recipient. **Infection**. 2006; 34(3): 176-80.

d'Errico A, Pasian S, Baratti A, Zanelli R, Alfonzo S, Gilardi L, et al. A Case-control Study on Occupational Risk Factors for Sino-nasal Cancer. **Occup. Environ. Med.** (*Epub ahead of print*). 2009.

Demers PA, Kogevinas M, Boffetta P, Leclerc A, Luce D, Gérin M, et al. Wood dust and sino-nasal cancer: pooled reanalysis of twelve case-control studies. **Am J Ind Med**. 1995; 28(2): 151-166.

Dulguerov, P. Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. Nasal and Paranasal Sinus Carcinoma: Are We Making Progress? **Cancer**. 2001; 92(12): 3012-3027.

Factors in maxillary sinus and nasal cavity carcinoma. **Eur J Surg Oncol**. 2005; 31(10):1206-1212.

Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A, Putzi MJ. Papillary squamous cell carcinoma versus verrucous squamous cell carcinoma of the head and neck. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. 1999; 108(3): 318-322.

Frazell EL, Lewis JS. Cancers of the nasal cavity and accessory sinuses. A report of the management of 416 patients. **Cancer**. 1963;16:1293–301.

Giri SP, Reddy EK, Gerner LS, Krishnan L, Smalley SR, Evans RG. Management of advanced squamous cell of the maxillary sinus. **Cancer**. 1992; 69(3): 657-661.

Goepfert H, Luna MA, Lindberg RD, White AK. Malignant salivary gland tumors of the paranasal sinuses and nasal cavity. **Arch Otolaryngol** 1983;109:662–668.

Götte K & Hörmann K. Sinonasal Malignancy: What's New? **ORL**. 2004; 66: 85-97.

Grant RN. Cancer Statistics. **CA Cancer J Clin.** 1970; 8: 6-20.

Hauman CH, Chandker NP, Tong DC. Endodontic implications of the sinus maxillary: a review. **Int Endod J** 2002; 35(2): 127-141.

Hayashi T, Nonaka S, Bandoh N, Kobayashi Y, Imada M, Harabuchi Y. Treatment Outcome of Maxillary Sinus Squamous Cell Carcinoma. **Cancer.** 2001; 92(6): 1495-1503.

Hoppe BS, Stegman LD, Zelefsky MJ, Rosenzweig KE, Wolden SL, Patel SG, et al. Treatment of nasal cavity and paranasal sinus cancer with modern radiotherapy techniques in the postoperative setting--the MSKCC experience. **Int J Radiat Oncol Biol Phys.** 2007; 67(3):691-702.

Howard DJ, Lund VJ, Wei WI. Craniofacial resection for tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses: A 25 year experience. **Head Neck.** 2006; 28(10): 867-873.

Howard SN, Bond WR, Hong IS, Foss RD. Right maxillary sinus sarcomatoid carcinoma (sarcomatoid/spindle cell carcinoma). **Otolaryngol Head Neck Surg.** 2007; 137:355-357.

Hu YH, Tu GY, Qi YQ, Wu XL, Cais WM, et al. Comparison of pre- and postoperative irradiation in the combined treatment of carcinoma of maxillary sinus. **Int J Radiol Oncol Biol Phys.** 1982; 8(6):1045-1049.

Ide F, Shimoyama T, Horie N, Kusama K. Basaloid squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a new case and review of 45 cases in the literature. **Oral Oncol.** 2002; 38(1): 120-124.

Itami J, Uno T, Aruga M, Ode S. Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus Treated with Radiation Therapy and Conservative Surgery. **Cancer.** 1998; 82(1):104-107.

Jackson, RT, Fitz-Hugh, GS, Constable, WC. Malignant neoplasms of the nasal cavities and paranasal sinuses: (a retrospective study). **Laryngoscope.** 1977; 87: 726-736.

Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, Wendt CD, Oswald MJ, Goepfert H. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. **Radiother Oncol.** 1991; 21(3):193-200.

Katz TS, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Hinerman RW, Villaret DB. Malignant Tumors of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. **Head & Neck.** 2002; 24(9): 821-829.

Keelawat S, Liu CZ, Roehm PC, Barnes L. Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. **Am J Otolaryngol.** 2002; 23(3):160-168.

Kondo M, Ogawa K, Inuyama Y, Yamashita S, Tominaga S, Shigematsu N. Prognostic Factors Influencing Relapse of Squamous Cell Carcinoma of the Maxillary Sinus. **Cancer**. 1985; 55(1): 190-196

Kumar M. Sarcomatoid carcinoma of the maxillary sinus: a rare head and neck tumor. **J Cancer Res Ther**. 2008; 4(3): 131-133

Lavertu P, Roberts JK, Kraus DH, Levine HL, Wood BG, Medendorp SV et al. Squamous Cell Carcinoma of the Paranasal Sinuses: The Cleveland Clinic Experience 1977-1986. **Laryngoscope**. 1989; 99(11): 1130-1136

Le QT, Fu KK, Kaplan M, Terris DJ, Fee WE, Goffinet DR. Treatment of Maxillary Sinus Carcinoma: A comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems. **Cancer**. 1999; 86(9): 1700-1711.

Le QT, Fu KK, Kaplan MJ, Terris DJ, Fee We, Goffinet DR. Lymph Node Metastasis in Maxillary Sinus Carcinoma. **Int J Radiation Oncology Phys**. 2000; 46(3): 541-549.

Lee YY, Dimery IW, Van Tassel P, De Pena C, Blacklock JB, Goepfert H. Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 1989; 115(4): 503-511.

Leventon GS, Evans HL. Sarcomatoid squamous cell carcinoma of the mucous membranes of the head and neck: a clinicopathologic study of 20 cases. **Cancer** 1981; 48(4): 994-1003.

Marchetta FC, Sako K, Mattick WL, Stinziano GD. Squamous cell carcinoma of the maxillary antrum. **Am J Surg**. 1969; 118(5): 805-807.

Minić AJ, Stajčić Z. Adenosquamous carcinoma of the inferior turbinate: a case report. **J Oral Maxillofac Surg** 1994; 52(7): 764-767

Miyagushi M, Sakai S, Mori N, Kitaoku S. Multiple primary malignancies in patients with malignant tumours of the nasal cavities and paranasal sinuses. **J Laryngol Otol**. 1990; 104(9): 696-698

Monterrey. Is air pollution the missing link? **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2000; v. 122, n. 4, p. 499-508, April, 2000.

Muir, CS, Nectoux, J. Descriptive epidemiology of malignant neoplasms of nose, nasal cavities, middle ear and accessory sinuses. **J Clin Otolaryngol**. 1980; 5(3): 195-211.

Myers LL et al. Paranasal Sinus Malignancies: An 18- Year Single Institution Experience. **Laryngoscope**. 2002; 112(11): 1964-1969.

Myers, LL, Oxford, LE. Differential diagnosis and treatment options in paranasal sinus cancers. **Surg Oncol Clin N Am**. 2004; 13(1): 167-186

Napier SS, Gormely JS, Newlands C, Ramsay-Baggs P. Adenosquamous carcinoma. A rare neoplasm with an aggressive course. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 1995 May;79(5):607-611.

Nibu K et al. Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus. **Cancer** 2002; 94(5): 1476-1482.

Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, Matsuda H, Horiuchi C, Satake K, et al. The efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy for maxillary sinus squamous cell carcinoma patients. **Auris Nasus Larynx.** 2008; [Epub ahead of print].

Nishino H, Ichimura K, Tanaka H, Ishikawa K, Abe K, Fujisawa Y et al. Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma. **Cancer.** 2000; 89(9): 1925-1932.

Oikawa K, Tabuchi K, Nomura M, Okubo H, Wada T, Iijima T, et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A report of two cases. **Auris Nasus Larynx.** 2007; 34(1): 119-123.

Osborn DA, Winston P. Carcinoma of the paranasal sinuses. **J Laryngol Otol** 1961; 75:387-405

Paleri V, Orvidas LJ, Wight RG, Bradley PJ. Verrucous carcinoma of the paranasal sinuses: case report and clinical update. **Head Neck** 2004; 26(2): 184-189

Patel GP, Shah JP. TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity **CA Cancer J Clin.** 2005; 55: 242-258.

Paulino, AC, Marks JE, Bricker P, Melian E, Reddy SP, Emami B. Results of Treatment of Patients with Maxillary sinus Carcinoma. **Cancer.** 1998; 83(3): 457-465.

Pikos MA. Maxillary sinus membrane repair: report of a technique for large perforations. **Implant Dent.** 1999; 61(1): 59-64.

Popović, D, Milisavljević, D. Malignant tumors of the maxillary sinus. A ten-year experience. **Medicine and Biology.** 2004; 11(1):31-34.

Qureshi SS, Chaukar DA, Talole SD, D'Cruz AK. Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: A Tata Memorial Hospital experience. **Indian J of Cancer.** 2006; 43(1): 26-29.

Ram B, Saleh HA, Baird AR, Mountain RE. Verrucous carcinoma of the maxillary antrum. **J Laryngol Otol.** 1998; 112(12): 399-402.

Raslan WF, Barnes L, Krause JR, Contis L, Killeen R, Kapadia SB. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck: a clinicopathologic and flow study of 10 new cases with review of the English literature. **Am J Otolaryngol** 1994; 15(3): 204-211.

Resto, VA, Deschler, DG. Sinonasal malignancies. **Otolaryngol Clin N Am**. 2004; 37(2): 473-484

Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I. Combined surgery, radiotherapy and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses. **Cancer** 1970; 25(3):571-579.

Schwaab G, Julieron M, Janot F. Epide´miologie des cancers de la fosse nasale et sinus paranasaux. **Neurochirurgie** 1997;43:61–3.

Scully C, Porter SR, Speight PM, Eveson JW, Gale D. Adenosquamous carcinoma of the facial bones, skull base, and calvaria: CT and MR manifestations. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 1999 Apr;28(2):125-8. Review.

Som PM, Silvers AR, Catalano PJ, Brandwein M, Khorsandi AS. Adenosquamous carcinoma of the facial bones, skull base, and calvaria: CT and MR manifestations. **AJNR Am J Neuroradiol**. 1997 Jan;18(1):173-5

Spiro RH. Verrucous carcinoma, then and now. **Am J Surg** 1998; 176(5):393-397.

Spratt JS, Mercado R. Therapy and staging in advanced cancer of the maxillary antrum. **Am J Surg** 1965;110:5602-509.

Stern SJ, Goepfert H, Clayman G, Byers R, Ang KK, el-Naggar AK, et al. Squamous cell carcinoma of the sinus maxillary. **Arch Otolary Head Neck Surg**. 1993; 119(9): 964-969.

Suzuki S, Hanata K, Nanjo H, Ishikawa K. Adenosquamous carcinoma of maxillary sinus: case showing complete response to S-1. **J Laryngol Otol** 2009; 20:1-5.

't Mannetje A et al. Sinonasal cancer, occupation, and tobacco smoking in European women and men. **Am J Ind Med**. 1999; 36(1): 101-107.

Tabb, HJ, Barranco, SJ. Cancer of the Maxillary Sinus. An analysis of 108 Cases. **Laryngoscope**. 1971; 81(2): 818-827.

Thompson, LDR. Sinonasal carcinomas. **Current Diagnostic Pathology**. 2006; 12:40-53.

Tiwari R, Hardillo JA, Mehta D, Slotman B, Tobi H, Croonenburg E, et al. Squamous Cell Carcinoma of Maxillary Sinus. **Head & Neck**. 2000; 22(2): 164-169.

Tsujii H, Kamada T, Arimoto T, Mizoe J, Shirato H, Matsuoka Y et al. The role of radiotherapy in the management of maxillary sinus carcinoma. **Cancer**. 1986; 57(12): 2261-2266.

Vaughan TL, Davis S. Wood Dust Exposure and Squamous Cell Cancers of the Upper Respiratory Tract. **Am J Epidemiol**. 1991; 133(6): 560-564.

Waldron JN, O'Sullivan B, Gullane P, Witterick IJ, Liu FF, Payne D, et al. Carcinoma of the maxillary antrum: a retrospective analysis of 110 cases. **Radiotherapy and Oncology**. 2000; 57(2): 167-173.

Wenig BM. Variants of squamous cell carcinoma of the upper digestive tract. **Anat Pathol**. 1998; 3: 17-51.

Weymuller EA Jr, Reardon EJ, Nash D. A comparison of treatment modalities in carcinoma of the maxillary antrum. **Archives of Otolaryngology**. 1980; 106(10): 625-629.

Wieneke JA, Thompson LD, Wenig BM. Basaloid squamous cell carcinoma of the sinonasal tract. **Cancer**. 1999; 85(4): 841-854.

Yu GY, Gao Y, Peng X, Chen Y, Zhao FY, Wu MJ. A clinicopathologic study on basaloid squamous cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 2008; 37(11): 1003-1008.

Zaharia M, Salem LE, Travezan R, Moscol A, Pinillos L, Farias C et al. Postoperative radiotherapy in the management of cancer of the maxillary sinus. **Int Radiat Oncol Biol Phys**. 1989; 17(5): 967-971.

ANEXO

Classificação TNM para os tumores malignos de seio maxilar²

T – Tumor primário

T1 – Tumor limitado a mucosa antral sem a erosão ou a destruição óssea;

T2 – Tumor causando erosão óssea ou destruição, incluindo extensão para o palato duro e/ou meato nasal médio, exceto extensão para parede posterior do seio maxilar e processos pterigóideos;

T3 – Tumor invade qualquer um das seguintes estruturas: parede posterior do seio maxilar, tecido subcutâneo, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigóidea, seios etmoidais;

T4a – Tumor invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo orbital anterior, pele da região zigomática, processos pterigóideos, fossa infratemporal, processo cribiforme do etmóide, seios esfenoidal ou frontal;

T4b – Tumor invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice orbital, dura mater, cérebro, fossa craniana média, nervos cranianos (outros além da divisão maxilar do nervo trigêmio – V2, nasofaringe, clivus.

N – Linfonodos regionais

Nx – Linfonodos não podem ser avaliados;

N0 – Ausência de metástase linfonodal regional;

N1 – Metástases em linfonodo ipsilateral único, até 3 cm;

N2 – Metástase especificada em N2a, N2b, N2c, conforme abaixo:

N2a – Metástase em linfonodo ipsilateral único, maior do que 3 cm, mas não maior do que 6 cm;

N2b – Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum maior do que 6 cm;

² Informações transcritas de Barnes *et al.*, 2005. Barnes L, Eveson JE, Reichart P, Sidransky D. **World Health Organization Classification of Tumours Head and Neck Tumours**. IARC, 2005.

N2c – Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum maior do que 6 cm.

M – Metástase à distância

M0 – Sem metástase à distância

M1 – Presença de metástase à distância

Estadiamento	T	N	M
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
IVa	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
IVb	T4b	N0, N1, N2	M0
	Qualquer T	N3	M0
IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1