

**AVALIAÇÃO DE PREDITORES DE EFICÁCIA  
DE QUIMIOTERAPIA ASSOCIADA À RADIOTERAPIA  
EM CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE OROFARINGE**

**ULISSES RIBALDO NICOLAU**

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio  
Prudente para obtenção do título de mestre  
em Ciências**

**Área de Concentração: Oncologia**

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski**

**São Paulo**

**2010**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Nicolau, Ulisses Ribaldo

**Avaliação de preditores de eficácia de quimioterapia associada à radioterapia em carcinoma epidermóide de orofaringe** / Ulisses

Ribaldo Nicolau – São Paulo, 2010.

46p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração:  
Oncologia.

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Descritores: 1. NEOPLASIAS DE CABEÇA E PESCOÇO. 2. QUIMIOTERAPIA. 3. RADIOTERAPIA. 4. CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS. 5. NEOPLASIAS OROFARÍNGEAS. 6. PAPILOMAVIRUS 16 HUMANO.

## **DEDICATÓRIA**

Aos meus pais pela orientação e amizade, irmãos pelo apoio e paciência.

Para minha esposa e filha pela paciência e compreensão sempre que me ausento para me dedicar ao meu trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

À Fundação Antonio Prudente, que me acolheu em 1999 em um programa de residência médica e proporciona até hoje a continuidade de minha formação médica e humana no exercício da oncologia

Ao Professor Doutor Luiz Paulo Kowalski, meu orientador, pelo seu brilho e exemplo de perseverança que tanto me incentivou neste trabalho e em tantos outros dentro desta instituição.

Ao Professor Doutor Fernando Augusto Soares, por sua contribuição e orientação nos diversos momentos da realização deste estudo.

Aos colegas do Departamento de oncologia clínica, destacando o Dr. Marcello Ferreti Fanelli, diretor que me apóia por todo o tempo e criou um ambiente de colaboração que permeia este departamento em todas as atividades que aqui desenvolvemos. Agradeço ao Dr. Vladimir, pelo seu brilho e disponibilidade ao colaborar ativamente neste estudo.

Ao Dr. Loureno Cezana, colega residente e amigo, por sua contribuição inestimável em todas as etapas da realização deste trabalho. Ao colega residente Marclesson pela contribuição na rotina da realização deste estudo.

A todos os titulares colegas do departamento, em especial Milton, Ana e Carlos Frederico, que frequentemente se prontificaram a substituir colegas que se ausentaram por qualquer motivo de força maior de atividades assistenciais, o que possibilitou que se mantivessem atividades de pesquisa e ensino dentro do nosso departamento.

À colega e amiga Ludmilla Thomé Domingos Chinen, pelo seu apoio, e paciência infindável em rever o estudo e sua confecção em diversas etapas de sua realização.

Aos funcionários do departamento de oncologia clínica, pela cooperação em todas as nossas atividades pela nítida satisfação que demonstram ao ver nossos objetivos e anseios realizados.

À Dra Luisa Lina Villa pelo seu apoio e sugestões.

À colega Estela Kanigura que colaborou na elaboração deste estudo e me fez sugestões que foram úteis em diversas de suas etapas

Aos colegas do Departamento de Anatomia Patológica, com especial menção ao Dr. Clóvis Antonio Lopes Pinto pela dedicação e apoio na realização deste trabalho.

Aos colegas funcionários do Departamento de Anatomia patológica, em especial ao Sr. Severino e Sra Sueli pela dedicação e apoio que possibilitaram realizar este estudo no tempo inicialmente programado.

Aos colegas da Biblioteca, em especial à Sra Suely Francisco e a competente equipe por ela dirigida. A paciência e a simplicidade na solução de difíceis problemas pela Sra. Suely na etapa final deste estudo só ocorreram por tratar-se de alguém com exímio domínio de seu ofício e que tem enorme prazer no exercício de seu trabalho.

Ao apoio da equipe do Departamento de Cabeça e Pescoço, em especial a Inês Nishimoto, pelo apoio, empenho e disponibilidade em realizar todo o conteúdo estatístico deste estudo.

Ao Dr. Olavo Feher, que ajudou a despertar meu interesse por Câncer de Cabeça e Pescoço.

Aos colegas funcionários da Pós graduação da Fundação Antonio Prudente, em especial às secretárias, que sempre estão a nos lembrar nossas obrigações junto ao programa e cronograma estabelecidos, e sempre disponíveis para nos ajudar no cumprimento deles.

Ao meu grande amigo Pedro Bés Nugué, que ainda na Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de S. Paulo, me disse em 1998: Você tem de fazer oncologia no AC. Camargo. E eu fiz.

## RESUMO

Nicolau UR. **Avaliação de preditores de eficácia de quimioterapia associada à radioterapia em carcinoma epidermóide de orofaringe.** São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

**Introdução** Carcinoma Epidermóide (CE) de Cabeça e Pescoço corresponde a sexta neoplasia mais incidente no mundo, levando ao diagnóstico de 300.000 novos casos ao ano. Dentre os fatores ambientais associados reconhecem-se o uso de tabaco e álcool, assim como discute-se atualmente o papel de agentes virais, tais quais o vírus Epstein Bar (EBV) em carcinoma de nasofaringe e do Papiloma Vírus Humano (HPV). O carcinoma epidermóide de orofaringe tem seu tratamento baseado na extensão de doença de acordo com características do tumor primário, extensão linfonodal regional e presença de metástase a distância de acordo com o sistema TNM. O uso associado da quimioterapia e radioterapia nos modos neoadjuvantes e concomitantes é alternativa estabelecida em pacientes diagnosticados com carcinoma epidermóide de orofaringe em estádios clínicos (EC) locoregionais avançados III e IV (M0). Discute-se atualmente o papel prognóstico da presença do HPV com seu potencial para direcionar terapia destes pacientes ao se propor a associação de quimioterapia a radioterapia, em complemento ao uso exclusivo da extensão tumoral com este intuito. **Objetivos:** Analisar os marcadores moleculares associados a carcinogênese pelo HPV por imunistoquímica p16 e p53, correlacionando com variáveis clínicas e demográficas da população estudada e seu potencial papel prognóstico em pacientes tratados com associação de quimioterapia antineoplásica e radioterapia em pacientes diagnosticados com CE EC III-IV não metastáticos a distância. **Pacientes e Métodos:** O presente estudo analisa retrospectivamente 75 pacientes diagnosticados e tratados por carcinoma de orofaringe no Hospital A.C. Camargo entre 1995 e 2010 pela associação de quimioterapia e radioterapia

nos estádios III e IV (M0), considerando variáveis sociodemográficas e clínicas e o potencial papel prognóstico das proteínas de regulação do ciclo celular associadas a infecção e carcinogênese pelo HPV p16 e p53 avaliadas por imunistoquímica. **Resultados:** Analisados 75 pacientes, idade mediana 55 anos, 86,7% sexo masculino, 13,3% sexo feminino. Tabagismo e etilismo estavam presentes em 58,6% e 54,7% respectivamente. Estádio IV foi observado em 80% dos pacientes, e EC III em 20%. Taxa de resposta de 86,6% e probabilidade de sobrevida em 5 anos de 70,2% foram observadas. Extensão do tumor primário T4 versus T1 a T3, tabagismo e etilismo e obtenção de resposta completa ao tratamento demonstraram valor prognóstico significativo. Trinta pacientes tiveram variáveis analisadas à imunistoquímica associadas ao HPV, p16 e p53 não apresentaram valor prognóstico nesta população. **Conclusão:** As taxas de resposta ao tratamento e sobrevida foram elevadas. As variáveis preditoras significativamente associadas ao prognóstico foram extensão do tumor primário, uso de tabaco e álcool, e obtenção de resposta completa.

## SUMMARY

Nicolau UR. **[Analys of predictors of chemoradiation therapy efficacy on the treatment of locally advance oropharyngeal carcinoma]**. São Paulo; 2010. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente].

**Background:** Squamous-cell carcinoma of Head and Neck is the sixth most frequent neoplasia in the world accounting 300.000 new cases a year. Alcohol consumption and tobacco are widely recognized as risk factors, besides the viral infeccion by epistein-barr virus in nasopharyngeal cancer and human papillomavírus (HPV) in oropharyngeal carcinoma. Staging tumor by it extension according the TNM / AJCC system is currently the most important tool to access prognosis and guide treatment. Chemotherapy with radiotherapy is widely accepted as an treatment choice to locally advanced stage III-IV non-metastatic oropharyngeal cancer. Besides the TNM prognostic evaluation, there is a growing interest in the role of HPV infeccion as a prognostic factor in these tumors. The imunohistochemistry study of HPV related proteins p16 and p53 is currently discussed as a prognostic marker. **Objectives:** to evaluate molecular tumor markers correlated to HPV carcinogenesis by imunohistochemistry p16 and p53 testing, correlating to medical information and studying it potencial role as a prognostic factor in patients treated with chemoradiation for locally advanced oropharyngeal cancer. **Patients and methods:** It was retrospectively evaluated 75 stage III and IV nonmetastatic oropharyngeal cancer patients treated with chemotherapy and radiotherapy in the Hospital AC Camargo from 1995 to 2010. Sociodemographic and clinical information and p16 and p53 imunohistochemistry were evaluated as a potencial markers for prognostic information and association with a different patient profile. **Results:** Seventy five patients were evaluated for sociodemographic and clinical profile. Median age recorded was 55, male patients were 86.7%, female 13.3%. Tobacco and alcohol consumption were present in 58.6% and 54.7%

respectively. Stage IV accounted 80% and EC III 20% of patients. Response rate of 86.6% and 5-year probability survival of 70.2% were recorded. Primary tumor extension T4 versus T1 to T3, tobacco and alcohol consumptions and complete response achievement were associated with significant survival benefit. Thirty of 75 patients had immunochemistry analysis for p16 and p53, which demonstrated no difference in clinical outcome regarding efficacy evaluation and its role as a prognostic role in this patient population. **Conclusion:** High response rate and 5 year overall survival were recorded. Primary tumor extension T4, Tobacco and alcohol consumption and achievement of complete response were significantly associated with prognosis.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Curvas de sobrevida global em cinco anos para a população total estudada de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe.....	29
<b>Figura 2</b>	Curvas de sobrevida global em cinco anos para pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com extensão do tumor primário.....	30
<b>Figura 3</b>	Curvas de sobrevida global em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com resposta ao tratamento.....	30
<b>Figura 4</b>	Curvas de sobrevida global em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com o consumo de álcool.....	31
<b>Figura 5</b>	Curvas de sobrevida global em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com o consumo de tabaco.....	31
<b>Figura 6</b>	Análise representativa da reação de imunistoquímica, mostrando expressão positiva da proteína p16 em carcinoma de orofaringe.....	32
<b>Figura 7</b>	Análise representativa da reação de imunistoquímica, mostrando expressão positiva da proteína p 53 em carcinoma de orofaringe.....	33

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b>	Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas e de estilo de vida.....	23
<b>Tabela 2</b>	Distribuição da casuística de acordo com variáveis relacionadas ao tumor, de tratamento ou clínicas.....	24
<b>Tabela 3</b>	Distribuição da casuística de acordo com resposta (completa versus parcial ou não completas).....	28
<b>Tabela 4</b>	Marcação imunoistoquímica para p53 e p16.....	34
<b>Tabela 5</b>	Probabilidade de sobrevida Global em cinco anos de acordo com marcadores.....	34
<b>Tabela 6</b>	Correlação entre marcação imunoistoquímica e resposta clínica.....	35
<b>Tabela 7</b>	Distribuição Faixa etária por marcadores.....	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>CE</b>	carcinoma epidermóide
<b>CECP</b>	carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço
<b>DE</b>	Doença estável
<b>EBV</b>	Epstein Barr vírus
<b>EC</b>	Estádio clínico
<b>EGFR</b>	Epidermal growth factor receptor, Receptor do fator de crescimento epidérmico
<b>HPV</b>	Papilomavirus Humano
<b>M0</b>	Não metastático a distância
<b>PD</b>	Progressão de doença
<b>Qt neo</b>	Quimioterapia neoadjuvante
<b>Qt concomitante</b>	Quimioterapia concomitante a radioterapia
<b>RC</b>	Resposta completa
<b>RP</b>	Resposta parcial
<b>T</b>	Tumor primário
<b>N</b>	Linfonodo cervical regional
<b>TPF</b>	Docetaxel, cisplatina, 5 Fluorouracil
<b>PF</b>	Cisplatina e fluorouracil

# ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>4</b>
3.1	Papel da quimioterapia antineoplásica no tratamento do CE localmente avançado de cabeça e pescoço .....	4
3.2	Associação de quimioterapia antineoplásica a radioterapia em CE de orofaringe .....	9
3.3	Papel da terapia alvo dirigida em CE de cabeça e pescoço localmente avançado e a rediscussão da quimioterapia neoadjuvante. 11	
3.4	Rediscussão do tratamento neoadjuvante ou quimioterapia de indução .....	12
3.5	Papel da infecção pelo HPV de alto risco na carcinogênese do CE de orofaringe e outros marcadores com potencial implicação prognóstica .....	14
<b>4</b>	<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS .....</b>	<b>18</b>
4.1	Desenho do Estudo .....	18
4.2	Critérios de Inclusão .....	18
4.3	Critérios de Exclusão .....	18
4.4	Identificação da Casuística .....	19
4.5	Método .....	19
4.5.1	Avaliação de Resposta .....	19
4.5.2	Imunoistoquímica .....	19
4.5.3	Análise estatística .....	21
4.5.4	Aspectos éticos .....	21

<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
5.1	Características da população avaliada.....	22
5.2	Subsítios e estadiamento .....	23
5.3	Modalidades Terapêuticas.....	25
5.4	Eficácia dos tratamentos analisados .....	27
5.4.1	Eficácia dos tratamentos analisados de acordo com a extensão tumoral.....	27
5.4.2	Correlação entre apresentação clínica e marcadores moleculares analisados .....	32
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>40</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>41</b>

## **ANEXO**

### **Anexo 1** Ficha Clínica para coleta de dados

## 1 INTRODUÇÃO

O número estimado de casos novos de câncer de cavidade oral e faringe nos Estados Unidos da América no ano de 2010 foi de 36.540, representado por 25.420 homens e 11.120 mulheres, acarretando 7.880 mortes, envolvendo 5.430 homens e 2.450 mulheres (JEMAL et al. 2010).

O carcinoma epidermóide (CE) é o tipo histológico mais comum. São fatores de risco reconhecidos para estes tumores: o uso do tabaco e álcool que tem ação sinérgica, assim como outros fatores como infecções virais pelo papiloma vírus humano (HPV) e Epstein Bar Vírus (EBV) em carcinoma de orofaringe e nasofaringe, respectivamente. Dentre os tratamentos propostos, os tumores em estádios iniciais I e II costumam ser abordados por terapias locoregionais exclusivas, seja pelo uso de radioterapia ou cirurgia; enquanto tumores localmente avançados, nos estádios III e IV não-metastáticos à distância, são frequentemente tratados com terapias combinadas, tais como ressecção cirúrgica seguida de radioterapia com ou sem quimioterapia, ou pela associação da radioterapia à quimioterapia, reservando-se a ressecção cirúrgica do tumor primário para casos que não respondam completamente à associação quimioterapia e radioterapia (MENDENHALL et al. 2008).

Estes tratamentos são eficazes, mas apontam elevados riscos de complicações imediatas e seqüelas tardias (ALDESTEIN et al.1998; JEREMIC et al. 2000; DENIS et al. 2004). Atualmente o papel da adição de

quimioterapia à radioterapia no tratamento de pacientes com CE de orofaringe e da observação de subgrupos dentro do mesmo estadiamento apresentando características associadas a melhor resposta terapêutica, torna-se relevante a avaliação de preditores clínicos e moleculares de resposta e seu impacto prognóstico. Dentre os usos práticos desta determinação está a discriminação de subgrupos que poderiam se beneficiar de tratamentos menos intensivos, como radioterapia isolada em algumas situações de melhor prognóstico onde os efeitos adversos podem sobrepujar o benefício da terapia combinada. Também é importante estabelecer parâmetros, além daqueles já reconhecidos e utilizados no desenho de estudos prospectivos, buscando distribuir ou estratificar grupos de acordo com fatores prognósticos igualmente representados em braços de estudos. Deve-se enfatizar ainda necessidade de estudarmos em nossa população o papel da infecção pelo HPV em contraposição ao uso do tabaco e álcool e seu impacto para os pacientes com CE localmente avançado de orofaringe tratados pela associação de quimioterapia e radioterapia.

## 2 OBJETIVOS

- 1 Analisar a presença dos marcadores moleculares associados a carcinogênese pelo HPV por imunohistoquímica p16 e p53, correlacionando com variáveis clínicas e demográficas da população estudada e seu potencial papel prognóstico em pacientes tratados com associação de quimioterapia antineoplásica e radioterapia em pacientes diagnosticados com CE EC III-IV não metastáticos a distância.
  
- 2 Avaliar retrospectivamente variáveis moleculares como determinantes de resposta ao tratamento com radioterapia e quimioterapia, além de seu papel prognóstico na análise de sua correlação com sobrevida global.

### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

#### **3.1 PAPEL DA QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA NO TRATAMENTO DO CE LOCALMENTE AVANÇADO DE CABEÇA E PESCOÇO**

Durante as duas últimas décadas houve um crescente interesse pela associação da quimioterapia a radioterapia no tratamento de pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço (CECP) em estádios III e IV não-metastáticos, tornando-se este o tratamento praticado na maior parte das instituições. Esta associação tem demonstrada eficácia tanto no modo complementar ou adjuvante pós-operatório como no tratamento exclusivo deixando a abordagem cirúrgica do tumor primário, ou de metástases cervicais somente para pacientes não respondedores. As metástases linfonodais cervicais são abordadas de acordo com extensão tumoral inicial e resposta ao tratamento clínico realizado. Dentre as modalidades terapêuticas utilizadas a partir desta época, a quimioterapia concomitante à radioterapia e a quimioterapia de indução seguida de abordagem locoregional foram as mais importantes, havendo extensa discussão a respeito da eficácia e possibilidade de ganho de sobrevida decorrente desta associação contrapostas ao incremento da toxicidade advinda da associação terapêutica (BACHAUD et al. 1996; BERNIER et al. 2004; COOPER et al. 2004).

Enquanto grande parte dos estudos que estabeleceu este racional não avaliou distintamente os diversos sítios em cabeça e pescoço, alguns outros focaram a preservação de órgãos em CE localmente avançados de laringe, hipofaringe e orofaringe, cuja ressecção levaria a significativo comprometimento da função de órgãos ou estruturas envolvidas ou adjacentes (Anonymus 1991; LEFEBVRE et al. 1996; DOMENGE et al. 2000; DENIS et al. 2004).

Também vem deste período o estabelecimento desta associação no tratamento da doença irressecável (ADELSTEIN 1998; ADELSTEIN et al. 2003).

Na década de 90, a quimioterapia de indução, seguida de radioterapia estabeleceu-se como tratamento opcional para pacientes com diagnóstico de CE localmente avançado candidatos à cirurgia curativa às custas de laringectomia total seguida de radioterapia. Esta nova estratégia passou a ser comumente citada como terapia preservadora de órgãos (Anonymus 1991; LEFEBVRE et al. 1996; DOMENGE et al. 2000).

Em 1991, foi publicado um importante estudo em que se avaliou o uso de quimioterapia de indução, composto por cisplatina associada à infusão contínua de 5-fluorouracil seguidos de radioterapia nos pacientes que responderam à primeira fase do tratamento, tendo-se no braço controle o tratamento então estabelecido que consistia de laringectomia total seguida de radioterapia adjuvante. Dentre os importantes achados, observou-se uma taxa de preservação de laringe de 64%, sem decréscimo da sobrevida no grupo de pacientes tratados com quimioterapia de indução seguida de

radioterapia quando comparado ao braço controle, sendo a sobrevida global de 68% em 2 anos nos dois grupos. Observou-se ainda que 85% dos pacientes foram responsivos após 2 ciclos de quimioterapia, sendo observado 31% de resposta tumoral completa (Anonymus 1991).

LEFEBVRE et al. (1996) avaliaram o uso de quimioterapia de indução seguida de radioterapia nos pacientes responsivos, nos mesmos moldes do estudo realizado pelo “Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group”, citado no parágrafo anterior, para pacientes portadores de CE localmente avançado de hipofaringe, passíveis de ressecção cirúrgica por faringolaringectomia total, com dissecação cervical radical, que foram randomizados entre quimioterapia de indução seguida de radioterapia, sendo a cirurgia seguida de radioterapia reservada para pacientes não-responsivos à quimioterapia de indução. Pacientes randomizados para o braço controle eram tratados por cirurgia seguida de radioterapia. O grupo submetido à quimioterapia de indução obteve taxa de resposta completa de 54% no tumor primário e 51% nos linfonodos cervicais, além de taxa de preservação de laringe em três e cinco anos de 42% e 35%, respectivamente, sem que se observassem diferenças significativas na recorrência locoregional quando comparado ao grupo cirúrgico.

Apesar dos potenciais benefícios advindos da associação de quimioterapia de indução à radioterapia conforme estudos realizados nas décadas de 80 e 90, incluindo a potencial supressão de metástases à distância, tal associação falhava em demonstrar de maneira conclusiva benefício em sobrevida global quando comparada às terapias locoregionais

exclusivas. Apesar da observação do incremento na eficácia da associação da quimioterapia, o seu modo de associação, cujas possibilidades principais são uso concomitante ou prévio à radioterapia (indução ou neoadjuvante), não se havia observado ganho em sobrevida com o uso das terapias combinadas, assim como não estava estabelecida a melhor maneira de se realizar a associação, fosse no modo neoadjuvante ou concomitante. Em estudos realizados na década de 90 a associação da quimioterapia à radioterapia no modo concomitante, demonstrou maior eficácia no controle locoregional e conseqüente possível impacto em sobrevida livre de recorrência e sobrevida global quando comparado ao uso da radioterapia exclusiva (BRIZEL et al. 1998; WENDT et al. 1998; JEREMIC et al. 2000).

JEREMIC et al. (2000) randomizaram 130 pacientes com diagnóstico de CE de cabeça e pescoço localmente avançado, incluindo subsítios orofaríngeos, laringe e hipofaríngeos; em estudo fase III contendo dois braços, sendo o braço controle composto por pacientes submetidos à radioterapia hiperfracionada com 77 Gy, contra pacientes submetidos ao mesmo regime radioterápico associado à cisplatina diária, 6mg/m<sup>2</sup> durante a radioterapia. Sobrevida global de 68% versus 49% em 2 anos, e de 46% versus 25% em cinco anos (p=0,0075) foi alcançada para o braço que realizou tratamento combinado em relação ao de radioterapia exclusiva. Significativos ganhos em sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de progressão locoregional e sobrevida livre de metástase à distância também foram observados no grupo que recebeu tratamento combinado concomitante.

Conforme exposto acima, do demonstrado potencial benefício da adição da quimioterapia no tratamento de CECP localmente avançado que inicialmente se mostrou por estudos que empregavam quimioterapia no modo neoadjuvante ou indução, seguiram-se estudos que sugeriam seu benefício no modo concomitante. Corroborando estudos adicionais que demonstraram vantagem para controle local e sobrevida para a modalidade de quimioterapia concomitante à radioterapia, uma metanálise evidenciou benefício da associação de quimioterapia ao tratamento local para CE localmente avançado em cabeça e pescoço. Foram avaliados 63 estudos, contendo 10.741 pacientes submetidos a tratamento locoregional com ou sem quimioterapia. Observou-se ganho significativo de sobrevida de 4% em dois e cinco anos em favor da associação de quimioterapia; sendo o maior benefício atribuível a associação concomitante de quimioterapia a radioterapia (PIGNON et al. 2000).

Uma atualização desta meta-análise confirmou os seus resultados (PIGNON et al. 2009).

O papel estabelecido das modalidades que incorporam quimioterapia é, no entanto, contraposto ao aumento na toxicidade desta estratégia conforme demonstrado nos diversos estudos randomizados (ALDESTEIN et al. 1998; JEREMIC et al. 2000; DENIS et al. 2004).

Observam-se aumento na toxicidade locoregional acarretada pela radioterapia, como mucosite, assim como repercussão sistêmica pelo uso da quimioterapia, destacando-se toxicidade hematológica, gastrointestinal e

renal, fatores estes que limitam seu uso em fração considerável destes pacientes na prática clínica (PALERI et al. 2010).

Diante da tendência de se avaliar a melhor associação na quimioterapia e radioterapia, o seu uso concomitante foi avaliado em estudo desenhado para se comparar esta modalidade terapêutica na preservação de órgão para CE de laringe localmente avançado, tendo em seu braço controle regime contendo quimioterapia de indução. No cenário de preservação de órgão, o estudo RTOG 91-11 avaliou quimioterapia de indução com a associação concomitante de cisplatina e radioterapia comprando-a à radioterapia exclusiva para pacientes com diagnóstico de CE de laringe localmente avançado candidatos à laringectomia total com intuito curativo. Apesar da sobrevida global ser semelhante nos três grupos, a associação concomitante de quimioterapia e radioterapia mostrou-se superior à quimioterapia de indução ou radioterapia exclusiva para o controle locoregional e preservação de laringe. Observa-se ainda tendência de menor taxa de recorrência a distância para os dois grupos que receberam quimioterapia em relação ao braço que recebeu radioterapia isolada (FORASTIERE et al. 2003).

### **3.2 ASSOCIAÇÃO DE QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA A RADIOTERAPIA EM CE DE OROFARINGE**

O estabelecimento do tratamento clínico pela associação da quimioterapia à abordagem locoregional como uma alternativa ao tratamento

cirúrgico inicial exclusivo se deu em grande parte por estudos que avaliaram conjuntamente os subsítios laringe, orofaringe, hipofaringe e cavidade oral. Observam-se, no entanto, algumas publicações onde estudos randomizados recrutaram pacientes portadores exclusivamente de CE de orofaringe localmente avançado. Um estudo multicêntrico europeu (2000) avaliou o papel da quimioterapia de indução, com uso de cisplatina e 5-fluorouracil, seguida de abordagem locoregional, consistindo de cirurgia seguida de radioterapia ou radioterapia exclusiva versus braço controle composto por tratamento consistindo de cirurgia seguida de radioterapia, para pacientes com diagnóstico de CE localmente avançado de orofaringe. Após 318 pacientes avaliados, observou-se ganho significativo na sobrevida mediana do grupo tratado com quimioterapia de indução quando comparado ao braço que não recebeu quimioterapia, com sobrevida mediana de 5,1 anos e 3,3 anos ( $p=0,03$ ), respectivamente (DOMENGE et al. 2000).

Seguindo a tendência de se avaliar o uso de quimioterapia concomitante à radioterapia, um estudo francês avaliou a adição de carboplatina e 5-fluorouracil infusional à radioterapia contra um braço controle que recebeu radioterapia exclusiva. Todos eram pacientes com CE de orofaringe estádios clínicos III e IV. Foram avaliados 266 pacientes, sendo que o grupo tratado com o regime combinado concomitante alcançou sobrevida global em cinco anos de 22% versus 16% ( $p=0,05$ ) para grupo controle (radioterapia exclusiva). A sobrevida doença-específica (27% versus 15%,  $p=0,01$ ) e o controle locoregional (48% versus 25%,  $p=0,002$ ) também favoreceram o grupo que recebeu tratamento combinado. Dentre os achados

observados, nota-se maior taxa de complicações, com toxicidade grau 3 e 4, mais frequentemente acometendo o grupo que recebeu tratamento combinado. Observou-se ainda que radioterapia isolada, estágio IV e níveis de hemoglobina abaixo de 12,5g/dl se mostraram fatores associados à sobrevida mais curta em análises uni e multivariada (DENIS et al. 2004).

### **3.3 PAPEL DA TERAPIA ALVO DIRIGIDA EM CE DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO E A REDISCUSSÃO DA QUIMIOTERAPIA NEOADJUVANTE**

O estudo de receptores de fatores de crescimento como o EGFR, membro da família HER de receptor de tirosina-quinase, que se mostra anormalmente ativado em tumores epiteliais de cabeça e pescoço, levou ao estabelecimento de seu papel prognóstico e sua associação com radiorresistência (GUPTA et al. 2002; CHUNG et al. 2006).

Avaliando o seu potencial uso como alvo terapêutico, estudo randomizado comparou o uso do anticorpo anti-EGFR cetuximabe em associação com radioterapia com a radioterapia isolada para pacientes com diagnóstico de CECP estádios III e IV não-metastáticos à distância. Dentre os relevantes achados, observou-se maior tempo de controle locoregional para o grupo que recebeu tratamento combinado contra radioterapia isolada de 24,4 meses e 14,9 meses ( $p=0,005$ ), respectivamente. A sobrevida global também foi significativamente superior para o grupo tratado com a associação de cetuximabe, sendo de 49 meses versus 29,3 meses para o

grupo exclusivamente irradiado. Observou-se ainda taxa de resposta global para o grupo que recebeu tratamento combinado de 74% versus 64% para radioterapia isolada (BONNER et al. 2006).

O uso do cetuximabe associado à quimioterapia também demonstrou benefício no cenário de doença metastática quando comparado ao uso da quimioterapia isolada em pacientes com diagnóstico de CECP (VERMORKEN et al. 2007).

### **3.4 REDISCUSSÃO DO TRATAMENTO NEOADJUVANTE OU QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO**

A emergência de novos agentes antineoplásicos com perfil satisfatório de atividade antineoplásica e toxicidade na associação com antigos regimes utilizados em CECP levaram a sua avaliação no cenário neoadjuvante na doença localmente avançada, combinada a radioterapia. Estudos randomizados demonstraram a superioridade de regimes que compararam a adição de taxanes a quimioterapia com cisplatina e 5-fluorouracil no tratamento neoadjuvante. VERMORKEN et al. (2007) publicaram estudo randomizado em que 358 pacientes com CE localmente avançado irressecáveis dos sítios orofaringe, laringe, hipofaringe e cavidade oral receberam docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil (TPF) ou cisplatina e 5-Fluorouracil (PF) seguidos de radioterapia. A sobrevida livre de progressão foi de 11,0 meses e 8,2 meses ( $p=0,007$ ) para os grupos que receberam TPF e PF de indução respectivamente.

Estudo randomizado publicado no mesmo ano por POSNER et al. (2007) também comparou TPF e PF no tratamento neoadjuvante seguido de radioterapia e carboplatina concomitantes, estudo este que incluiu pacientes com tumores em estádios III e IV não metastáticos a distância. Neste estudo, pacientes ressecáveis também foram incluídos, resultando em achados compatíveis com aqueles encontrados por VERMORKEN et al. (2007), confirmando ganhos em taxas de resposta e sobrevida para regimes que incluem taxanes se comparados a regimes contendo apenas cisplatina e 5-fluorouracil.

De acordo com o histórico exposto acima, estabeleceram-se através de estudos randomizados durante as três últimas décadas os regimes de associação de terapias radiosensibilizantes com suas variações principalmente em relação ao modo indução e concomitante; havendo ainda o relato de regimes que se utilizam da indução seguida de radiosensibilização concomitante. Adicionalmente, temos que considerar o papel da terapia alvo radiosensibilizante. Todos estes regimes tem demonstrado invariavelmente superioridade em relação à radioterapia isolada; sem que tenhamos de modo contundente um tipo de associação que se mostre claramente superior a outra. Assim, em grande parte das instituições hoje encontramos a prática do emprego do modo indução com três drogas, mais frequentemente taxanes, derivados de platina e fluoropirimidinas; ou o modo concomitante com derivados de platina ou cetuximabe.

### **3.5 PAPEL DA INFECÇÃO PELO HPV DE ALTO RISCO NA CARCINOGENESE DO CE DE OROFARINGE E OUTROS MARCADORES COM POTENCIAL IMPLICAÇÃO PROGNÓSTICA**

Ao lado do papel do tabaco e do álcool como principais fatores de risco na carcinogênese do CECP, cresce o reconhecimento da infecção pelo HPV como fator de risco para esta neoplasia, observando-se sua predileção pelo sítio orofaringe e subsítio tonsila palatina. Estudos casos-controle realizados na última década sugerem a relação entre a infecção pelo HPV e carcinoma epidermóide de orofaringe (MORK et al. 2001; D'SOUZA et al. 2007).

Em estudo publicado em 2007 por D'SOUZA et al. observou-se a associação da infecção pelo HPV com CE de orofaringe, assim como o antecedente de maior número de parceiros sexuais ou prática de sexo oral com carcinoma de orofaringe.

O HPV pertence a família Papilomaviridae, que são pequenos vírus DNA, sendo identificados cerca de 120 genótipos que infectam epitélios de mamíferos. A carcinogênese pela infecção do HPV está associada às proteínas codificadas E6 e E7 que contribuem para a transformação celular pela ligação com proteínas regulatórias do ciclo celular p53 e pRB, respectivamente (STRATI e LAMBERT 2007; BUCHSCHACHER e WONG-STAAAL 2008; VIDAL e GILLISON 2008).

Os diferentes subtipos de HPV apresentam comportamento e tropismo por diversos tecidos, com repercussões clínicas que variam de

verrugas orogenitais aos subtipos de alto risco para associação com carcinoma, tais como os tipos 16, 18, 31, 33 e 45. Destacam-se pela sua ligação com carcinoma em mucosa oral e orofaringe em especial o subtipo 16 e menos frequentemente o 18, 31, 33 e 35 (SNIJDERS et al. 1996; EL-MOFTY et al. 2003; LI et al. 2004a e b; STRATI e LAMBERT 2007; SMITH et al. 2008; VIDAL e GILLISON 2008).

Acumulam-se evidências de uma diferente via para a carcinogênese associada a etiologia viral pelo HPV que seja diferente daquela associada ao tabagismo e etilismo, levando a apresentação clínica e prognóstico distintos. Estudo australiano retrospectivo (LI et al. 2004a e b) avaliou 50 pacientes com diagnóstico de CE de tonsila palatina tratados cirurgicamente entre os anos de 1987 e 1998, sendo 11 pacientes portadores de tumores precoces estádios I e II e 39 pacientes com tumores em estádios III e IV não metastáticos à distância. Buscou-se avaliar a relação entre a presença do HPV, analisado por PCR e seqüenciamento e sua correlação com seis proteínas do ciclo celular consideradas alvo ou envolvidas na carcinogênese pelo HPV e suas oncoproteínas E6, E7, p53, p21, pRb, p16, p21 e p27; estas analisadas por imunistoquímica. Em 21 dos 50 pacientes foi observada positividade para HPV, sendo todos do subtipo 16. Todos expressaram p16, sendo esta correlação observada de modo diferente nos HPV negativos, onde apenas quatro de 29 (14%) pacientes expressaram p16. Correlacionou-se ainda a positividade do HPV e menor expressão de pRb e ciclina D1, assim como tendência de maior positividade p53. Observou ainda associação do HPV com idade mais precoce ao diagnóstico,

dados estes sugerindo tratar-se de subgrupo distinto dentro desta entidade (LI et al. 2004a e b).

Em estudo retrospectivo (ANDL et al. 1998) que buscou avaliar a interação entre o oncogene E7 do HPV e a proteína do gene do retinoblastoma (pRb) em 208 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço tratados com cirurgia com ou sem radioterapia, o subsítio tonsila palatina apresentou tendência de não expressar pRb. Observou-se ainda maior tendência neste grupo para disseminação linfonodal regional e de tumores indiferenciados; contrapondo-se, no entanto, ao fato de apresentar-se como o subgrupo com melhor prognóstico e maior sobrevida.

Estudo retrospectivo, avaliou pacientes tratados pela associação de quimioterapia e radioterapia em portadores de CE exclusivamente de tonsila palatina, no mesmo estadiamento T2N2bM0 visando estudar a presença do HPV e sua correlação com proteínas do ciclo celular reconhecidas como alvo da carcinogênese mediada por E6 e E7. De 46 pacientes, 23 tiveram detecção do HPV por métodos utilizados (RT-PCR, seqüenciamento DNA, Hibridização in Situ) compatíveis com o subtipo 16 em 20 dos 23 pacientes (CHUNG et al. 2009). Buscou-se correlacionar achados por imunohistoquímica para p53, pRb e p21. Observou-se maior taxa de alterações nas proteínas estudada em pacientes HPV positivos, além de maior sobrevida para este grupo. No entanto, quanto maior o número de alterações das proteínas do ciclo celular alteradas associadas ao grupo de pacientes HPV negativos, observaram-se um subgrupo de pior prognóstico.

Na busca de se diferenciar populações portadoras de CE de orofaringe de acordo com sua etiologia e suas implicações prognósticas, estudos tem avaliado vias tradicionalmente reconhecidas como relacionadas a carcinogênese ligada ao tabagismo e etilismo daqueles associados ao HPV (WEINBERGER et al. 2006; REIMERS et al. 2007).

Estudo retrospectivo alemão, analisou 106 pacientes tratados por CE de orofaringe tratados entre 1997 e 2002 buscando correlacionar a detecção DNA-HPV e achados à imunistoquímica para p16 e EGFR. Positividade para p16 e EGFR foi encontrada em 29 e 46 dos 106 pacientes respectivamente. Sobrevida livre de recidiva locoregional e global foi maior para paciente expressando positividade para p16, assim como foi pior quando analisada positividade para EGFR. Além disso, positividade para p16 que se associa a infecção para HPV quando combinada a negatividade para EGFR formou grupo ainda mais distinto para bom prognóstico em sobrevida quando comparado a pacientes negativos para p16 e positivos para EGFR, denotando duas populações distintas em seu prognóstico (REIMERS et al. 2007).

Em estudo retrospectivo que avaliou pacientes tratados por CE de orofaringe com radioterapia e quimioterapia baseada em platina, avaliou-se a infecção por HPV de alto risco e seu impacto na sobrevida de pacientes com tumores em estádios III e IV não metastáticos a distância. Considerados os fatores prognósticos reconhecidos tais tabagismo, EC, infiltração linfonodal regional e infecção pelo HPV, este último demonstrou-se um fator prognóstico forte e independente (ANG et al. 2010).

## **4 CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### **4.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de estudo de coorte retrospectivo onde os casos foram selecionados por levantamento de prontuários no Setor de Arquivamento Médico e Estatística do Hospital AC Camargo. Foram analisados pacientes com diagnóstico de CE de orofaringe estádios III e IV não metastáticos a distância tratados com fins curativos pela associação de quimioterapia e radioterapia no período de 1995 a 2010.

### **4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Pacientes com diagnóstico de CE de orofaringe estádios III e IV não metastáticos a distância tratados com a associação de quimioterapia e radioterapia com intuito curativo no Hospital AC Camargo entre os anos de 1995 e 2010.

### **4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

- Tratamento prévio por outra neoplasia em período inferior a cinco anos.

- Tratamento por neoplasia do trato aerodigestivo alto previamente ao diagnóstico de CE de orofaringe.

#### **4.4 IDENTIFICAÇÃO DA CASUÍSTICA**

Pacientes foram selecionados através dos arquivos hospitalares do Hospital A.C. Camargo. Foram levantados prontuários no setor de arquivamento médico e estatística (SAME), bem como registros dos Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Radioterapia, Oncologia Clínica e Anatomia Patológica.

#### **4.5 MÉTODO**

##### **4.5.1 Avaliação de resposta ao tratamento**

As avaliações de resposta ao tratamento foram analisadas conforme as registradas pelos médicos assistentes em prontuário e seguiram procedimentos habituais de avaliação clínica e radiológica de acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde-OMS.

##### **4.5.2 Imunoistoquímica**

Os cortes foram pré-aquecidos a 56°C pelo menos 12 horas, desparafinizados em xilol e hidratados em soluções decrescentes de álcool. De acordo com o anticorpo de interesse, as lâminas foram submetidas a métodos de recuperação antigênica mais adequado aquele. O bloqueio da

peroxidase endógena foi realizado com solução de peróxido de hidrogênio 3% (Merck) em tampão TBS durante 15 minutos a temperatura ambiente. As proteínas foram bloqueadas com reagente comercial específico após 20 minutos de tratamento a temperatura ambiente. Em seguida, as lâminas foram cobertas com o anticorpo primário, anti-p53 (DO-7, DAKO), anti-p16 (E6H4, DAKO), previamente diluído em BSA 1% (albumina sérica bovina, Merck) e incubadas por duas horas a temperatura ambiente. A detecção da reação foi feita com o sistema comercial estreptoavidina-biotina-peroxidase de acordo com as especificações do fabricante (LSAB ou StrepABC Duet, DakoCytomation), utilizando o substrato cromogênico DAB (diaminobenzidina, DakoCytomation). Por fim, os cortes foram contra-corados com hematoxilina de Harris. A análise de imagens automatizada em programa analisador automático de imagens (ACIS III, DAKO™) foi feita após a digitalização de todas as lâminas através do equipamento. A análise das reações imuniistoquímicas foi feita por um observador (médico patologista), sob microscopia óptica (microscópio Olympus CX31) em objetivas de 10X e 40X. Foram considerados casos positivos aqueles que expressavam marcação nuclear para ambos os anticorpos (p53 e p16). Para o anticorpo anti p53 a ausência de expressão foi considerada negativa (score 0), a expressão < 10% (score 1), entre 10% e 50% (score 2) e acima de 50% (score 3). Na análise da expressão do anti-p16 consideramos a ausência de expressão como negativa (score 0), positivo <10% (score 1), e acima de 10% (score 2). A análise visual foi feita para comparação com a

análise automatizada utilizando os sistemas de escore mais aceitos na literatura para cada marcador.

#### **4.5.3 Análise estatística**

Foram geradas tabelas de contingência para as variáveis categóricas e a comparação destas entre os grupos foi realizada através do teste do Qui-quadrado e, no caso de frequências esperadas menores que cinco em tabelas 2X2, pelo teste exato de Fisher. Para as variáveis contínuas foi empregado o teste t de Student ou Mann-Whitney, o que foi mais adequado. O método de Kaplan-Meier foi aplicado para verificar as sobrevidas atuariais e o teste de log-rank foi utilizado para se comparar as curvas de sobrevida. Para todos os testes estatísticos o nível de significância de 5% foi adotado.

#### **4.5.4 Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital AC Camargo protocolo n° 1301/09.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO AVALIADA

Foram analisados 75 pacientes admitidos no Hospital AC. Camargo com diagnóstico de CE de orofaringe localmente avançados estádios III e IV, não metastáticos a distância, tratados com a associação de quimioterapia a radioterapia entre Outubro de 1995 e Junho de 2010.

Observou-se uma predominância de pacientes do sexo masculino compondo 65 indivíduos (86,7%), enquanto mulheres corresponderam a 10 (13,3%) dos 75 tratados.

A idade dos pacientes variou de 34,5 a 80,7 anos, sendo a mediana de 55 anos.

Quando avaliados em relação aos hábitos do tabagismo e etilismo, foi observado que 41 (54,7%) pacientes tinham o hábito corrente do etilismo, enquanto 6 (8,0%) relatavam ter este antecedente, considerados ex-etilistas. Tabagismo corrente foi relatado por 44 (58,67%) pacientes, adicionados a 14 (18,7%) ex-tabagistas, denotando portanto o histórico de tabagismo em 77,33% dos paciente analisados (Tabela 1).

**Tabela 1.** Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas e de estilo de vida.

Variável	Categoria ou Medidas	Medidas / Freq. (%)
Idade (anos)	Variação	34,5 – 80,7
	Mediana	55,0
	Média	56,0
	Desvio Padrão	10,3
Gênero	Masculino	65 (86,7)
	Feminino	10 (13,3)
Etilista	Não	28 (37,3)
	Sim	41 (54,7)
	Ex-etilista	6 (8,0)
Tabagista	Não	17 (22,7)
	Sim	44 (58,7)
	Ex-tabagista	14 (18,7)

## 5.2 SUBSÍTIOS E ESTADIAMENTO

Dentre os subsítios acometidos, 11 casos (14,6%) envolveram palato mole e parede posterior da faringe, foram observados 34 casos (45,3%) de tumores de base de língua e 30 casos (40,0%) de tumores de tonsila palatina.

Em relação ao EC, foram encontrados 60 pacientes EC IV e 15 EC III, correspondendo a 80% e 20% respectivamente.

Envolvimento linfonodal cervical regional foi observado em 61 casos (81,3%), sendo que 14 pacientes (18,7%) foram considerados livres de infiltração linfonodal à apresentação (Tabela 2).

**Tabela 2** - Distribuição da casuística de acordo com variáveis relacionadas ao tumor, de tratamento ou clínicas.

Variável	Categoria	Freq. (%)
Subsítio	Tonsila Palatina	30 (40,0)
	Base de língua	34 (45,3)
	Palato	11 (14,7)
Estadio T	1	5 (6,7)
	2	13 (17,3)
	3	28 (37,3)
	4	29 (38,7)
Estadio N	0	14 (18,7)
	1	9 (12,0)
	2	37 (49,3)
	3	15 (20,0)
Estadio Clínico	III	15 (20,0)
	IV	60 (80,0)
QT neo	Não	50 (66,7)
	Sim	25 (33,3)
QT concomitante	Não	25 (33,3)
	Sim	50 (66,7)
Resposta	PD	1 (1,3)
	DE	2 (2,7)
	Resposta Parcial	7 (9,3)
	Resposta Completa	65 (86,7)
Recorrência do tumor	Não	61 (81,3)
	Sim	14 (18,7)
Tipo da recorrência	Local	6 (42,9)
	Regional	5 (35,7)
	Local + Regional	2 (14,3)
	Local + Regional + Distancia	1 (7,1)

### 5.3 MODALIDADES TERAPÊUTICAS

As modalidades terapêuticas avaliadas foram a quimioterapia baseada em platina concomitante a radioterapia e a quimioterapia de indução ou neoadjuvante. Os regimes de quimioterapia de indução se seguiram a radioterapia exclusiva nos pacientes responsivos a primeira fase do tratamento ou quimioterapia associada a radioterapia, conforme embasamento proveniente de estudos randomizados realizados nas últimas décadas e em conformidade com a prática institucional de muitos centros. Foram encontradas também práticas de outros regimes de acordo com protocolos de pesquisa realizados no Hospital A.C. Camargo no período estudado. O uso de quimioterapia de indução ou neoadjuvante seguidas de radioterapia isolada ou associada a terapia citotóxica radiosensibilizante foi utilizado em 25 pacientes (33,33%). Os regimes de indução incluíram a associação de docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil por três ou quatro ciclos em 21 (84%) de 25 pacientes. No período em que se seguiu a radioterapia, foi registrado o uso concomitante de carboplatina, cisplatina radioterapia isolada, havendo um caso em que empregou-se a terapia anti-EGFR cetuximabe, por opção do médico assistente. Adicionalmente, três (12%) pacientes receberam quimioterapia de indução com a associação de carboplatina e paclitaxel por três ciclos, assim como um (4%) paciente recebeu cisplatina e 5-fluorouracil, seguidos de radioterapia. Pacientes que foram tratados com uso concomitante de associação de quimioterapia compuseram 50 (66,7%) indivíduos, sendo que mais frequentemente

encontramos a associação de cisplatina em doses elevadas, entre 80mg/m<sup>2</sup> e 100mg/m<sup>2</sup> administrados a cada três semanas durante o período da radioterapia, sendo esta modalidade encontrada em 22 pacientes (44%) dos 50 que utilizaram o modo concomitante. O uso de cisplatina semanal na dose de 30mg/m<sup>2</sup> concomitante a radioterapia foi encontrado em 11 (22%) neste grupo. A associação de carboplatina e 5-fluorouracil infusional foi empregada em 9 pacientes (16%). Tratamento com carboplatina semanal e radioterapia foi observado em dois pacientes (4,0%). O uso de paclitaxel (monoterapia) concomitante a radioterapia foi observado em três (6%) dos pacientes que receberam terapia associada concomitante, assim como outros três (6%) receberam cisplatina e paclitaxel concomitante a radioterapia, de acordo com protocolos de pesquisa então vigentes na instituição na década de 90.

#### **5.4 EFICÁCIA DOS TRATAMENTOS AVALIADOS**

Os pacientes tiveram um tempo de seguimento mediano de 22,1 meses, variando de 2,3 a 122 meses. Ao avaliarmos dados relativos a eficácia, observamos resposta completa em 65 pacientes, levando portanto a uma taxa de resposta completa de 86,7%. Doença estável e progressão tumoral ocorreram em 4% dos pacientes, enquanto resposta parcial foi notada em 9,3%.

Recorrência tumoral foi observada em 18,7% dos pacientes, sendo 42,9% locais e 35,7% regionais. Recorrências locorregionais e à distância corresponderam a 14,3% e 7,1% das recidivas tumorais respectivamente.

#### **5.4.1 Eficácia dos tratamentos de acordo com extensão tumoral**

Taxa de resposta completa foi encontrada em 65 casos (86,6%). Em 50 (83,3%) casos estágio IV dos 60 avaliados observou-se resposta completa, registrando-se ainda resposta completa em 15 (100%) dos pacientes estágio III). Quando avaliada extensão do tumor primário, observamos taxas de resposta completa significativamente superior para pacientes com extensão entre T1 e T3, com 43 (93,4%) de 46 pacientes versus 22 casos (75,8%) de 29 pacientes com extensão T4. Não se observou diferença entre as taxas de resposta quando comparadas as modalidades terapêuticas neoadjuvante com terapia combinada concomitante (Tabela 3).

**Tabela 3** - Distribuição da casuística de acordo com resposta (completa versus parcial ou não completas).

Variável	Categoria	Resposta		p-valor
		Não completa N (%)	Completa N (%)	
Faixa etária (anos)	≤ 55	6 (60,0)	31 (47,7)	0,469 *
	> 55	4 (40,0)	34 (52,3)	
Gênero	Masculino	10 (100,0)	55 (84,6)	0,340
	Feminino	0 (0,0)	10 (15,4)	
Etilista	Não + ex-etilista	2 (20,0)	32 (49,2)	0,101
	Sim	8 (80,0)	33 (50,8)	
Tabagista	Não + ex-tabagista	2 (20,0)	29 (44,6)	0,181
	Sim	8 (80,0)	36 (55,4)	
Subsítio	Tonsila Palatina	0 (0,0)	30 (46,2)	NA
	Base de língua	8 (80,0)	26 (40,0)	
	Palato	2 (20,0)	9 (13,8)	
Estádio T	1 + 2 + 3	3 (30,0)	43 (66,2)	0,039
	4	7 (70,0)	22 (33,8)	
Estádio N	0	1 (10,0)	13 (20,0)	0,677
	1 + 2 + 3	9 (90,0)	52 (80,0)	
Estádio Clínico	III	0 (0,0)	15 (23,1)	0,196
	IV	10 (100,0)	50 (76,9)	
QT neo	Não	8 (80,0)	42 (64,6)	0,480
	Sim	2 (20,0)	23 (35,4)	
QT concomitante	Não	2 (20,0)	23 (35,4)	0,480
	Sim	8 (80,0)	42 (64,6)	

p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

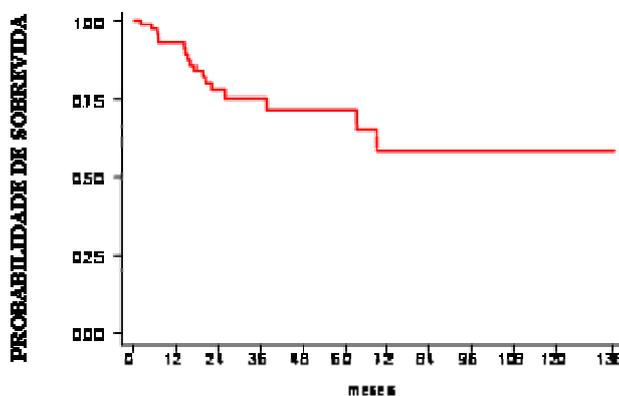
\* p-valor obtido pelo teste de freqüências do qui-quadrado

A probabilidade de sobrevida em cinco anos nos 75 pacientes avaliados foi de 70,2% (Figura 1), não diferindo quando consideramos faixa etária abaixo ou acima de 55 anos ou gênero (Tabela 4). A extensão do tumor primário demonstrou significativo impacto em probabilidade de sobrevida em cinco anos, com taxas de 87,1% e 41,2% ( $p < 0,0001$ ) para pacientes agrupados em estádios iniciais T1 a T3 comparativamente a T4, respectivamente (Figura 2). Presença de infiltração linfonodal regional cervical não demonstrou diferença em taxa de sobrevida ao se comparar com pacientes com infiltração nodal ausente. Não se observou ainda

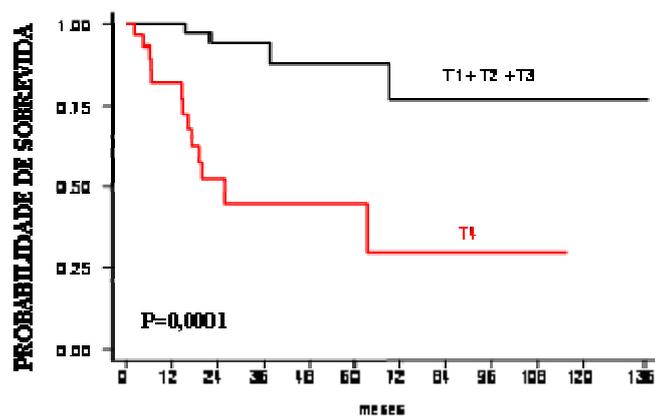
diferença significativa em sobrevida ao se comparar pacientes com tumores estádios clínicos III e IV. Pacientes que apresentaram resposta completa evoluíram com significativa vantagem na probabilidade de sobrevida em 5 anos quando comparados aos não responsivos, observando-se taxas de 74,9% versus 39,7% ( $p= 0,0008$ ) respectivamente (Figura 3).

Pacientes ex- etilistas ou que não relatavam consumo de álcool apresentaram sobrevida global significativamente maior que pacientes que referiam consumo de álcool (Figura 4).

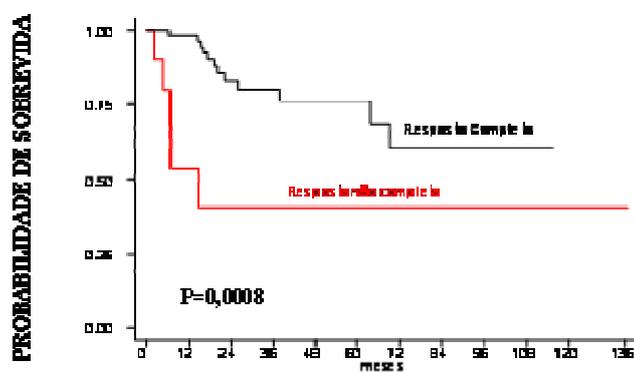
Pacientes ex-tabagistas ou que nunca tiveram este hábito apresentaram melhor sobrevida quando comparados a pacientes tabagistas (Figura 5).



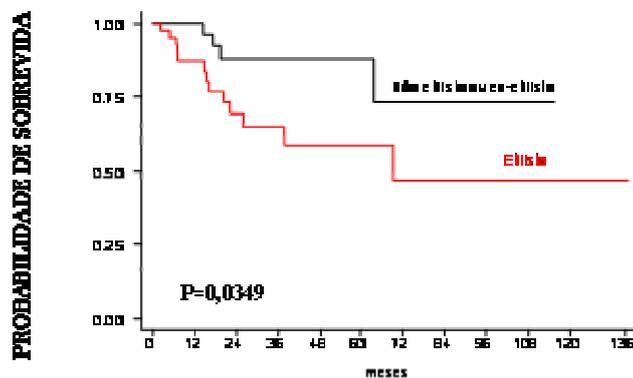
**Figura 1** - Curvas de sobrevida global em cinco anos para a população total estudada de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe.



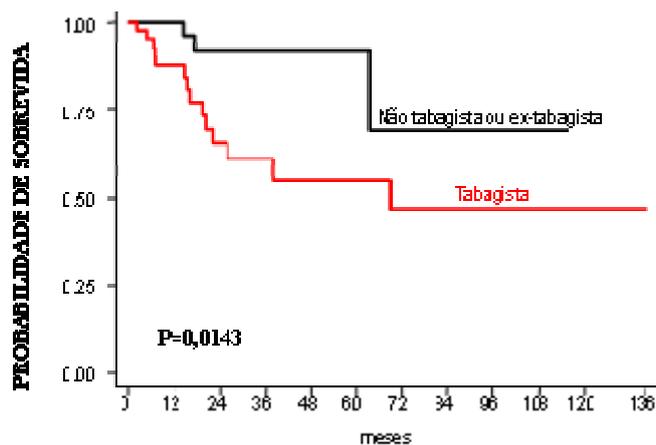
**Figura 2** - Curvas de sobrevida global em cinco anos para pacientes portadores de carcinoma de orofaringe de acordo com extensão do tumor primário (linha preta T1 a T3, linha vermelha T4)



**Figura 3** - Curvas de sobrevida global em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com resposta ao tratamento (linha preta resposta completa, linha vermelha resposta não completa).



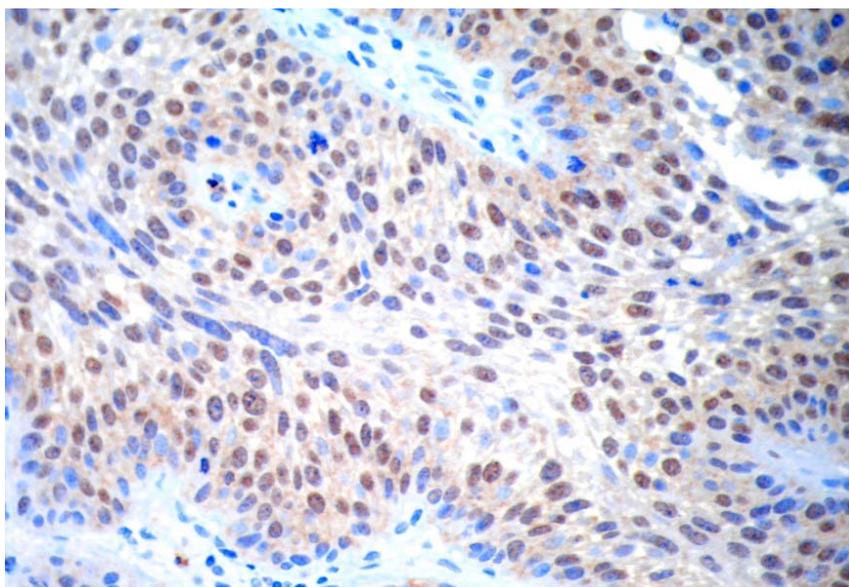
**Figura 4** - Curvas de sobrevida global em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com o consumo de álcool (etilista, linha vermelha; não etilista, linha preta).



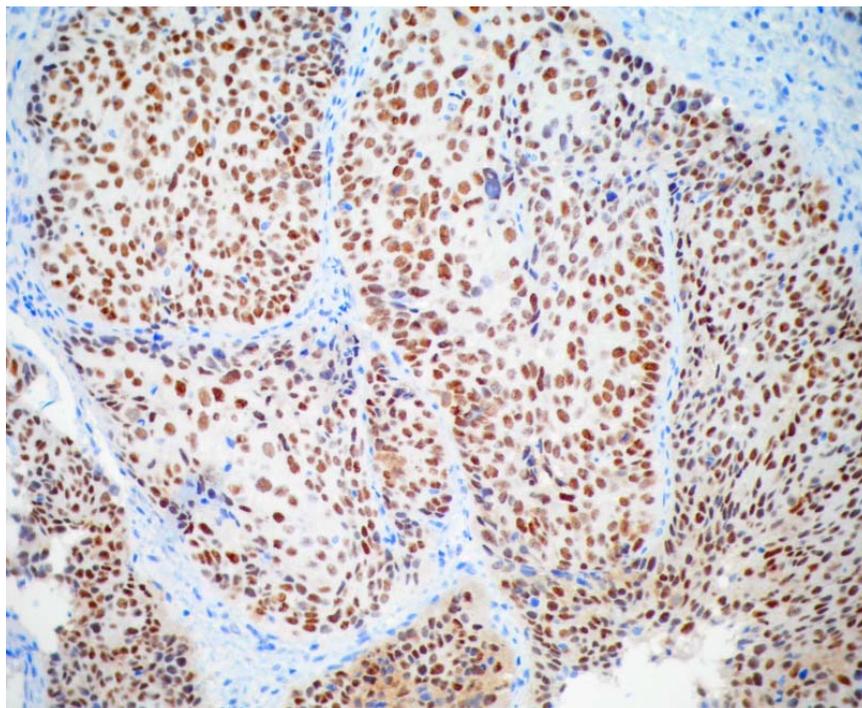
**Figura 5** - Curvas de sobrevida global em cinco anos de pacientes portadores de carcinoma de orofaringe, de acordo com o consumo de tabaco (tabagista, linha vermelha; não tabagistaetilista, linha preta).

#### 5.4.2 Correlação entre apresentação clínica e marcadores moleculares analisados

Dentre os 75 pacientes analisados, 30 (40%) tiveram disponível material para análise dos marcadores moleculares associados ao HPV por imunohistoquímica p53 e p16. Para o anticorpo anti p53 a ausência de expressão foi considerada negativa (score 0), a expressão < 10% (score 1), entre 10% e 50% (score 2) e acima de 50% (score 3). Na análise da expressão do anti-p16 consideramos a ausência de expressão como negativa (score 0), positivo <10% (score 1), e acima de 10% (score 2).



**Figura 6** - Análise representativa da reação de imunohistoquímica, mostrando expressão positiva da proteína p16 em carcinoma de orofaringe.



**Figura 7** - Análise representativa da reação de imunohistoquímica, mostrando expressão positiva da proteína p 53 em carcinoma de orofaringe.

Avaliações de acordo com scores e a divisão agrupada em negativos e positivos (Tabela 4) para os 30 pacientes analisados demonstraram positividade em 73,3% dos casos para p53 e 26% para p16.

Taxas de resposta também não se tiveram diferença significativa quando consideradas as variáveis de expressão a imunohistoquímica de p53 ou p16.

**Tabela 4** - Marcação imunoistoquímica para p53 e p16.

Variável	Categoria (scores)	No. Casos (%)
p53	0	8 (26,7)
	1	8 (26,7)
	2	6 (20,0)
	3	8 (26,7)
p53	Negativo	8 (26,7)
	Positivo	22 (73,3)
P16	0	22 (73,3)
	1	3 (10,0)
	2	5 (16,7)
P16	Negativo	22 (73,3)
	Positivo	8 (26,7)

As probabilidades de sobrevida global em cinco anos não demonstraram diferença de acordo com a expressão de nenhuma das variáveis moleculares (Tabela 5). Taxas de resposta completa não demonstraram diferença de acordo com expressão de ambas variáveis moleculares (Tabela 6).

**Tabela 5** - Probabilidade de sobrevida Global 5-anos de acordo com marcadores.

Variável	Categoria	Nro. Casos	Probabilidade de Sobrevida (%)	p-valor
p53	0	8	80,0	0,4235
	1	8	100,0	
	2	6	100,0	
	3	8	100,0	
p53	Negativo	8	80,0	0,0943
	Positivo	22	100,0	
P16	0	22	90,0	0,6951
	1	3	100,0	
	2	5	100,0	
P16	Negativo	8	90,0	0,3938
	Positivo	22	100,0	

p-valor obtido pelo teste de logrank

**Tabela 6** - Correlação entre marcação imunoistoquímica e resposta clínica.

Variável	Categoria	Resposta Não Completa	Completa	p-valor
p53	0	1 (25,0)	7 (26,9)	NA
	1	0 (0,0)	8 (30,8)	
	2	1 (25,0)	5 (19,2)	
	3	2 (50,0)	6 (23,1)	
p53	Negativo	1 (25,0)	7 (26,9)	> 0,999
	Positivo	3 (75,0)	19 (73,1)	
P16	0	4 (100,0)	18 (69,2)	NA
	1	0 (0,0)	3 (11,5)	
	2	0 (0,0)	5 (19,2)	
P16	Negativo	4 (100,0)	18 (69,2)	0,550
	Positivo	0 (0,0)	8 (30,8)	

p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

**Tabela 7** - Distribuição Faixa etária por marcadores.

Variável	Categoria	Faixa Etária ≤ 55 anos N (%)	> 55 anos N (%)	p-valor
p53	Negativo	7 (87,5)	1 (12,5)	0,199
	Positivo	12 (54,6)	10 (45,4)	
P16	Negativo	15 (68,2)	7 (31,8)	0,417
	Positivo	4 (50,0)	4 (50,0)	

p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

Quando correlacionados com faixa etária, não encontramos diferença significativa entre os marcadores e idade acima ou abaixo de 55 anos.

## 6 DISCUSSÃO

Na casuística levantada no presente estudo retrospectivo que avaliou 75 pacientes tratados por carcinoma de orofaringe entre os anos de 1995 e 2010 encontramos informações em conformidade com a literatura nacional e mundial tais quais o predomínio do sexo masculino, envolvendo 86,7% dos casos (JEMAL et al. 2010), idade a apresentação à sexta década, além de fatores associados ao hábito ou estilo de vida de tabagismo e etilismo, sendo o consumo corrente de tabaco e álcool registrado em 50,8% e 55,4% dos pacientes ao diagnóstico respectivamente.

Os estádios clínicos considerados localmente avançados candidatos ao tratamento combinado na prática assistencial e de acordo com embasamento em estudos randomizados, EC III e IV não metastáticos a distância, foram representados por 20% pacientes EC III e 80% EC IV. Quando a extensão tumoral foi avaliada com relação a probabilidade de se alcançar resposta completa e sobrevida, observou-se que o EC não demonstrou diferença significativa para sobrevida, assim como presença de infiltração linfonodal regional, o que contraria dados de literatura que avaliaram o tratamento combinado em estudos randomizados (DENIS et al. 2004), onde a variável EC IV frequentemente se mostra como fator independente de mau prognóstico. Quando analisada extensão do tumor primário agrupado T1, T2 e T3 versus T4, observou-se vantagem de sobrevida significativa para tumores de menor extensão. Os subsítios

estudados não demonstraram diferença significativa em sobrevida ao compararmos palato mole, base de língua e tonsila palatina.

A probabilidade de sobrevida em 5 anos nos 75 pacientes avaliados foi de 70,2%, alcançando-se níveis superiores aos relatados na literatura mundial (DENIS et al. 2004). Por outro lado, estas taxas são compatíveis com estudo recentemente publicado (POSNER et al. 2007), em que taxa de sobrevida de 69% em 3 anos foi observada para uma população que incluiu pacientes com diagnóstico de CE localmente avançado EC-III e IV, M0; em sítios orofaringe, hipofaringe, laringe e cavidade oral tratados por quimioterapia de indução e radioterapia. Em estudo retrospectivo que analisou 361 pacientes tratados com radioterapia exclusiva ou associada a quimioterapia por carcinoma de orofaringe no Hospital AC. Camargo e no Hospital Erasto Gaertner na cidade de Curitiba entre os anos de 1990 e 2001 (PEDRUZZI et al. 2008) foi relatada taxa de sobrevida global em cinco anos de 16,2%. Atribuímos este achado à elevada proporção de pacientes que realizaram radioterapia exclusiva, constituindo 73,1% dos pacientes analisados, enquanto tratamento combinado foi realizado em apenas 26,9% dos pacientes avaliados por PEDRUZZI et al. (2008). Considerando que a opção terapêutica de radioterapia exclusiva frequentemente indicada em pacientes selecionados por performance clínica desfavorável e comorbidades relevantes impeditivas para o tratamento combinado, atribuímos à diferente seleção dos pacientes do presente estudo os achados tão díspares para as taxas de sobrevida quando comparado aos

achados de PEDRUZZI et al. (2008), que analisaram pacientes tratados no AC. Camargo em outro período.

Dentre as variáveis associadas com melhor prognóstico, observamos em conformidade com dados de literatura a melhor evolução de pacientes não tabagistas ou ex-tabagistas (BROWMAN et al. 1993), assim como não-etilistas, subgrupos estes potencialmente relacionados a neoplasia de origem diferente entre si, com suposta possibilidade de associação com a etiologia viral pelo HPV.

Ao avaliarmos os marcadores analisados por imunistoquímica em nosso estudo, apenas 30 dos 75 pacientes tiveram material disponível visando relacionar proteínas associadas a carcinogênese pelo HPV (p53 e p16). Nossos resultados não permitiram estabelecer relação com a evolução prognóstica, nem estabelecer padrão de distribuição para diferentes faixas etárias ou gênero. Quando agrupados os scores positivos versus negativos para ambos os marcadores, manteve-se a impossibilidade de se demonstrar diferenças para a evolução clínica dos grupos individualizados. Atribuímos estes achados ao pequeno número de pacientes disponíveis para esta análise, em contrapartida a estudos que avaliaram casuísticas que variaram de 46 a 220 casos (ANDL et al. 1998; REIMERS et al. 2007).

Outros marcadores serão analisados nesta amostra, incluindo análise a imunistoquímica para EGFR e p RB.

Futuramente devemos analisar uma série maior de pacientes, registrando outras variáveis como comorbidades e nível de hemoglobina sérica pré-tratamento. Buscaremos ainda confirmar achado pouco discutido

em literatura relativo ao pior prognóstico para pacientes etilistas quando comparados aos não etilistas ou ex-etilistas.

A análise de outros potenciais marcadores, incluindo a detecção de HPV e estudos mais amplos para expressão diferencial de genes usando técnica de DNA *microarrays* também estão previstos.

## 7 CONCLUSÃO

1. Pacientes tratados com associação de terapia citotóxica radiosensibilizante e radioterapia apresentaram elevadas taxas de resposta e sobrevida;
2. As variáveis clínicas que incluíram a extensão do tumor primário, resposta completa, tabagismo e etilismo se correlacionaram significativamente com melhor prognóstico com maior sobrevida estimada em cinco anos;
3. Variáveis moleculares analisadas a imunistoquímica p 53 e p 16 não demonstraram impacto significativo em sobrevida para os pacientes analisados;
4. Apenas a variável T relativa a extensão do tumor primário associou-se a taxa de resposta completa ao tratamento de quimioterapia e radioterapia.

## 7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[Anonymus] Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. **N Engl J Med** 1991; 324:1685-90.

Adelstein DJ. Recent randomized trials of chemoradiation in the management of locally advanced head and neck cancer. **Curr Opin Oncol** 1998; 10:213-8.

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. **J Clin Oncol** 2003; 21:92-8.

Andl T, Kahn T, Pfuhl A, et al. Etiological involvement of oncogenic human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas lacking retinoblastoma cell cycle control. **Cancer Res** 1998; 58:5-13.

Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. **N Engl J Med** 2009; 363:24-35.

Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1996; 36:999-1004.

Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med** 2004; 350:1945-52.

Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med** 2006; 354:567-78.

Browman PG, Wong G, Hodson I. Influence of cigarette smoking on the efficacy of radiation therapy in head and neck cancer. **N Engl J Med** 1993; 328:159-63.

Buchsacher GL, Wong-Staal F. Etiology of cancer: viruses. In: De Vita Jr V, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **De Vita, Hellman, Rosenberg's Cancer principles e practice of oncology**. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.53-66.

Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med** 1998; 338:1798-804.

Chung CH, Ely K, McGavran L, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. **J Clin Oncol** 2006; 24:4170-6.

Chung YL, Lee MY, Horng CF, et al. Use of combined molecular biomarkers for prediction of clinical outcomes in locally advanced tonsillar cancers treated with chemoradiotherapy alone. **Head Neck** 2009; 31:9-20.

Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med** 2004; 350:1937-44.

D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. **N Engl J Med** 2007; 356:1944-56.

Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. **J Clin Oncol** 2004; 22:69-76.

Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). **Br J Cancer** 2000; 83:1594-8.

EI-Mofty SK, Lu DW. Prevalence of human papillomavirus type 16 DNA in squamous cell carcinoma of the palatine tonsil, and not the oral cavity, in young patients: a distinct clinicopathologic and molecular disease entity. **Am J Surg Pathol** 2003; 27:1463-70.

Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. **N Engl J Med** 2003; 349:2091-8.

Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer: relationship to radiation resistance and signal transduction. **Clin Cancer Res** 2002; 8:885-92.

Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. **CA Cancer J Clin** 2010; 60:277-300.

Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. **J Clin Oncol** 2000; 18:1458-64.

Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88:890-9.

Li W, Thompson CH, Cossart YE, et al. The site of infection and ethnicity of the patient influence the biological pathways to HPV-induced mucosal cancer. **Mod Pathol** 2004; 17:1031-7.

Li W, Thompson CH, Cossart YE, et al. The expression of key cell cycle markers and presence of human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the tonsil. **Head Neck** 2004; 26:1-9.

Mendenhall WM, Werning JW, Pfister DG. Treatment of the head and neck cancers. In: De Vita Jr V, Lawrence TS, Rosenberg AS, editors. **De Vita, Hellman, Rosenberg's Cancer principles e practice of oncology**. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. p.809-77.

Mork J, Lie AK, Glattre E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. **N Engl J Med** 2001; 344:1125-31.

Paleri V, Wight RG, Silver CE, et al. Comorbidity in head and neck cancer: a critical appraisal and recommendations for practice. **Oral Oncol** 2010; 46:712-9.

Petruzi PA, Kowalski LP, Nishimoto IN, et al. Analysis of prognostic factors in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or in combination with systemic chemotherapy. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 2008; 134:1196-204.

Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. **Lancet** 2000; 355:949-55.

Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. **Radiother Oncol** 2009; 92:4-14.

Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. **N Engl J Med** 2007; 357:1705-15.

Reimers N, Kasper HU, Weissenborn SJ, et al. Combined analysis of HPV-DNA, p16 and EGFR expression to predict prognosis in oropharyngeal cancer. **Int J Cancer** 2007; 120:1731-8.

Smith EM, Wang D, Kim Y, et al. P16INK4a expression, human papillomavirus, and survival in head and neck cancer. **Oral Oncol** 2008; 44:133-42.

Snijders PJ, Scholes AG, Hart CA, et al. Prevalence of mucosotropic human papillomaviruses in squamous-cell carcinoma of the head and neck. **Int J Cancer** 1996; 66:464-9.

Strati K, Lambert PF. Role of Rb-dependent and Rb-independent functions of papillomavirus E7 oncogene in head and neck cancer. **Cancer Res** 2007; 67:11585-93.

Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. **N Engl J Med** 2007; 357:1695-704.

Vidal L, Gillison ML. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. **Hematol Oncol Clin North Am** 2008; 22:1125-42.

Weinberger PM, Yu Z, Haffty BG, et al. Molecular classification identifies a subset of human papillomavirus--associated oropharyngeal cancers with favorable prognosis. **J Clin Oncol** 2006; 24:736-47.

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rödel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. **J Clin Oncol** 1998; 16:1318-24.

***ANEXO***

---

## Anexo 1 - Ficha Clínica para coleta de dados

### 1) DADOS PESSOAIS

RGH: \_\_\_\_\_ nº RG anatomia patológica \_\_\_\_\_ iniciais \_\_\_\_\_

Data de admissão: \_\_/\_\_/\_\_ e Idade à admissão: \_\_ (anos)

Data de nascimento: \_\_/\_\_/\_\_

Raça/cor: ( ) **0** Branco, **1** Negro, **2** Pardo, **3** Asiático

Estado Civil: ( ) **0**: Casado/ **1**: Solteiro/ **2**: Divorciado

Escolaridade ( ) **0**: E.F. Incompleto/ **1**: E.F. completo/ **2**: EM incompleto  
**3**: EM completo / **4**: ES incompleto / **5**: ES completo/ **6**> ES

Etilismo ( ) **0** Sim // **1**: Não// **2** Ex- etilista

Tabagismo ( ) **0** Sim // **1**: Não// **2** Ex – tabagista.

**Se 0 ou 2** Quantidade \_\_\_\_ maços/ano

Comorbidades: Relatadas **0** Sim // **1**: Não// **2**

DPOC ( ) Cardiopatia ( ) Diabetes Mellitus ( ) HAS ( ) outro ( )

### 2) DADOS DA DOENÇA

#### 2.1 Sintomas

Dor ( ) **0** Sim // **1**: Não// **2**

Perda de peso ( ) **0** Sim // **1**: Não// **2** **SE SIM** \_\_\_%

2.2 Estadiamento T( ) N( ) M( ) AJCC( )

#### 2.3 Tratamento:

Data início

Quimioterapia indução \_\_/\_\_/\_\_ Regime \_\_\_\_\_

Reposta ao tratamento de indução: PD( ) DE( ) RP( ) RC( )

Quimio e Radioterapia

Quimioterapia \_\_/\_\_/\_\_ Regime: \_\_\_\_\_

Radioterapia \_\_/\_\_/\_\_ Regime: \_\_\_\_\_

Reposta ao tratamento de QT e RT (associados) PD( ) DE( ) RP( ) RC( )

Recorrência Tumoral Data \_\_/\_\_/\_\_

Local: ( ) \_\_/\_\_/\_\_ Tratamento \_\_\_\_\_

Regional ( ) \_\_/\_\_/\_\_ Tratamento \_\_\_\_\_

Distância: ( ) \_\_/\_\_/\_\_ Tratamento \_\_\_\_\_

Óbito: \_\_/\_\_/\_\_ Causa do óbito( ).

**0:** Relacionada diretamente ao câncer ou tratamento.

**1:** Sem evidência de recorrência

**2:** Com doença em atividade, porém não relacionada ao câncer

Última consulta \_\_/\_\_/\_\_. Avaliação ( )

**0:** Vivo e sem evidência de recorrência

**1:** Vivo e com evidência de recorrência

**2:** Morto