Daniel Herchenhorn

**Estudo de fase I/II de Erlotinib (OZI-774) combinado
com radioterapia e cisplatina em pacientes com
carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço,
localmente avançado**

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

Área de concentração: Oncologia
Orientadora: Profa. Dra. Miriam Honda Federico

**São Paulo
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Herchenhorn, Daniel

Estudo de fase I/II de Erlotinib (OZI-774) combinado com radioterapia e cisplatina em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, localmente avançado / Daniel Herchenhorn. -- São Paulo, 2009.

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

Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Miriam Honda Federico.

Descritores: 1.Antineoplásicos 2.Neoplasias de cabeça e pescoço 3.Carcinoma de células escamosas/quimioterapia 4.Carcinoma de células escamosas/radioterapia 5.Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica

USP/FM/SBD-346/09

AGRADECIMIENTOS

Esse protocolo foi inicialmente concebido no Serviço de Oncologia Clínica do Instituto Nacional de Câncer em 2000, quando os dados iniciais da atividade das drogas anti-EGFR foram publicados.

Nesta época, dados preliminares demonstraram a importância do EGFR como fator prognóstico, bem como sua possível relação com a proliferação celular e com a radioresistência.

Na época da concepção do protocolo, a droga denominada inicialmente OZI 774, não era comercialmente disponível, estando em fase II de estudos em câncer de pulmão.

O pioneirismo deste estudo foi aceito internacionalmente pelo Laboratório Roche que patrocinou o estudo; incluindo a medicação, monitoria, e custos diretos e indiretos associados ao mesmo, porém não interferiu com o manuscrito nem com suas conclusões.

Este foi o primeiro estudo brasileiro iniciado, de fase I, utilizando drogas ainda não aprovadas (um segundo estudo com o mesmo desenho em câncer de colo de útero foi conduzido simultaneamente por nosso grupo).

Antecipando a necessidade de desenvolver modelos preditivos e prognósticos, incluímos como parte do protocolo a coleta de material a fresco antes e após o tratamento para estudos moleculares. Tais análises farão parte de estudo a ser iniciado em 2009.

Todos os co-autores deste estudo final foram fundamentais para o sucesso do mesmo, devendo fazer menção ao Serviço de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (em especial as secretárias Rosilene e Elizângela) que muito me apoiaram, e em especial a Dra. Miriam Honda Federico, minha orientadora, por permitir a transformação do estudo nesta tese de doutorado, gentilmente aceitando a inclusão da mesma, tendo me auxiliado na conclusão e formatação final da mesma.

A seguir faço agradecimento aqueles que indiretamente permitiram que alcançasse meus objetivos profissionais e pessoais.

Aos meus pais, Jayme e Helenis, e aos meus irmãos Walter e Márcia, que me ensinaram os valores necessários para que eu pudesse alcançar sucesso e felicidade na vida pessoal e profissional.

A minha esposa e companheira, Marcela, que nos últimos 10 anos me fez crescer como homem, médico e pai, me apoiando nas longas jornadas de trabalho e me estimulando a procurar sempre o melhor.

Aos meus filhos, Bruna e Rafael, por ser a fonte eterna da minha inspiração e a concretização de um sonho de vida.

Ao amigo Dr. Fernando Luis Dias, chefe do Serviço de Cabeça e Pescoço do INCA, pela amizade e companheirismo fundamentais para conclusão deste e de outros grandes projetos.

Ao amigo Dr. Jacob Kligerman, ex-diretor do INCA e membro do Serviço de Cabeça e Pescoço do INCA, pelo exemplo profissional e por apoiar o meu crescimento profissional dentro e fora do INCA.

Aos meus queridos Drs. Miguel Froimtchuk e Milton Rabinowits, pelo carinho e incentivo que nunca serão esquecidos e que não podem ser traduzidos em palavras.

Ao amigo Dr. Carlos Gil Ferreira, companheiro de pesquisa que me apoiou sempre na condução deste e de outros projetos conjuntos.

Aos pacientes e familiares que participaram e acreditaram neste estudo e que continuam a ser acompanhados no INCA.

Obrigado a todos.

Preâmbulo

Os dados preliminares relativos a este estudo foram apresentados nos seguintes congressos:

Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, 2005/06 – poster.

Congresso da Sociedade Européia de Oncologia Clínica, 2006 - oral discussion.

Congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica, 2007 - poster discussion.

A versão final do estudo aceita para publicação pelo *Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, foi revisada por todos os co-autores deste protocolo e pelo Dr. Luis Souhami (Mc Gill University e Radiation Therapy Oncology Group - Canadá), ao qual faço especial menção (Apêndice 4).

“Estudo de fase I/II de Erlotinib combinado com Radioterapia e Cisplatina em pacientes com Carcinoma de células Escamosas de Cabeça e Pescoço, localmente avançado”

Daniel Herchenhorn MD¹, Fernando L. Dias MD PhD², Célia M. P. Viegas MD MSc PhD⁴, Miriam H. Federico MD PhD⁶, Carlos Manoel M. Araújo MD PhD⁴, Isabelle Small MSc³, Marcos Bezerra MD⁴, Karina Fontão MD⁵, Renata E. Knust RN³, Carlos G. Ferreira MD PhD³ and Renato G. Martins MD MSc⁷

¹Oncologia clínica, ²Cirurgia de Cabeça e Pescoço, ³Divisão de Pesquisa Clínica e ⁴Radioterapia do Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil; ⁵Pesquisa Clínica, Laboratório Roche, São Paulo, Brasil; ⁶Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil e ⁷Universidade de Washington, Seattle, WA.

Endereço para correspondência

Daniel Herchenhorn, MD

Serviço de Oncologia Clínica, Hospital do Câncer 1, Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha 23, Centro

22260-020 – Rio de Janeiro, Brasil

Tel.: (+55 21) 2506-6028

Fax: (+55 21) 2506-6025

herchenhorn@hotmail.com

Palavras chave (MeSH): Cisplatina; receptor do fator de crescimento epidérmico; erlotinib; neoplasmas de cabeça e pescoço; radioterapia; carcinoma de células escamosas.

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	01
1.1 Epidemiologia.....	02
1.2 Conceitos.....	03
1.3 Estudos iniciais/terapia de indução.....	05
1.4 Estudos de quimioterapia e radioterapia.....	08
1.5 Novos estudos com quimioterapia de indução.....	13
1.6 Integrando as terapias/suporte.....	16
1.6.1 Terapia “alvo molecular”	18
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 Objetivos principais.....	24
2.2 Objetivos secundários.....	24
3 MÉTODOS.....	25
3.1 Critérios de elegibilidade.....	26
3.2 Terapia sistêmica.....	27
3.3 Radioterapia.....	31
3.4 Estatística.....	35
3.5 Administração do estudo.....	35

4 RESULTADOS.....	40
4.1 Disposição e características dos pacientes.....	41
4.2 Componente fase I.....	42
4.3 Avaliação da toxicidade na fase II.....	43
4.4 Avaliação de eficácia.....	45
4.5 Cirurgia e seguimento.....	48
5 DISCUSSÃO.....	50
6 CONCLUSÃO.....	57
7 REFERÊNCIAS.....	59

APÊNDICES

Apêndice I. Estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço

Apêndice II. Tabela de toxicidade do CTCAE e RTOG

Apêndice III. Informações sobre a droga erlotinib

Apêndice IV. Carta e Artigo submetido - International Journal of Radiation
Oncology, Biology, Physics

LISTAS

Lista de Abreviaturas

CECCP	Carcinoma de Células Escamosa de Cabeça e Pescoço
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (critério para avaliação de toxicidade internacional)
Gy	Grays (medida de radiação)
TDL	Toxicidade dose limitante
SLP	Sobrevida livre de progressão
SG	Sobrevida global
EGFR	Receptor do fator de crescimento epidérmico
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group (Grupo Cooperativo Oncológico Americano)
INCA	Instituto Nacional de Câncer
D1/D8	Dia 1 ou Dia 8 de tratamento
ml/h	mililitros por hora
cGy	Centi Grays
TC	Tomografia Computadorizada
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
pcts	pacientes
mg	miligramas
HR	hazard ratio (razão de chances)
CI	confidence interval (intervalo de confiança)
N2/N3	estado nodal cervical
KRAS	gene descoberto através de retrovírus associados a sequência de DNA (ras)
RR	response rate (taxa de resposta)
ND	neck dissection (esvaziamento cervical)
ITT	intention to treat (intenção de tratamento)

Lista de tabelas

Tabela 1 - Estudos randomizados, Cirurgia seguida de radioterapia vs. Quimioterapia de Indução seguida de radioterapia	07
Tabela 2 - Estudos randomizados com regimes de tratamento combinado contendo radioterapia adequada	12
Tabela 3 - Quimioterapia de indução – novos estudos	15
Tabela 4 - Características iniciais dos pacientes (N=37)	41
Tabela 5 - Perfil de eventos adversos com escalonamento de dose diária do erlotinib	43
Tabela 6 - Perfil de eventos adversos com dose diária de erlotinib de 150 mg (N=31)	44
Tabela 7 - Resposta ao tratamento (N=31)	45

Lista de figuras

Figura 1A. Sobrevida livre de progressão de todos os pacientes	46
Figura 1B. Sobrevida global de todos os pacientes	47
Figura 2. Sobrevida global, estratificada pela presença de rash cutâneo	48

RESUMO

Herchenhorn D. *Estudo de fase I/II de Erlotinib combinado com radioterapia e cisplatina em pacientes com carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, localmente avançado* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2009.

Propósito: Erlotinib, um inibidor oral da Tirosina Quinase posicionada junto ao domínio intracelular do EGFR, é uma droga ativa contra Carcinoma de Células Escamosas de Cabeça e Pescoço (CECCP) avançado e possivelmente possui sinergismo com a quimioterapia e radioterapia. O objetivo deste trabalho foi avaliar a dose adequada, a segurança e eficácia do Erlotinib associado à combinação padrão de quimioterapia e radioterapia no CECCP localmente avançado. **Pacientes e Métodos:** Pacientes com CECCP localmente avançado são o fundamento deste ensaio clínico de Fase I/II, cujo tratamento consistiu da combinação de Cisplatina 100mg/m² intra-venoso (iv), administrada nos dias 8, 29 e 50 do tratamento; e radioterapia na dose de 70.2Gy administrada em 39 frações a partir do Dia 8. Durante a fase I do estudo a dose de Erlotinib foi escalonada (50 mg, 100mg e 150mg por via oral, tomado uma vez ao dia) em consecutivas coortes de três pacientes. Toxicidade dose limitante (TDL) foi avaliada pelos critérios do CTCAE e do RTOG e foi definida como qualquer evento grau 4 que requeresse interrupção da radioterapia. A fase II do estudo foi iniciada 8 semanas após o último registro de paciente na fase I. **Resultados:** Nove pacientes foram recrutados na fase I e 28 na fase II; todos foram avaliados para análise de segurança e eficácia. Nenhuma TDL ocorreu durante o escalonamento na fase I e foi recomendada para fase II a dose de 150mg ao dia de erlotinib. As toxicidades não hematológicas observadas mais frequentes foram náusea e vômitos, disfagia, estomatite, xerostomia, dermatite no campo de radiação, rash acneiforme, e diarreia. Dos 31 pacientes que usaram Erlotinib na dose de 150mg/dia, 23 (74%, 95% CI 56,8% - 86,3%) obtiveram resposta completa, 3 apresentaram doença residual que foi resgatada imediatamente com cirurgia e ficaram sem evidência de doença, 4 permaneceram com doença residual inoperável, e 1 morreu de sepse durante o tratamento. Com seguimento médio de 37 meses, a sobrevida livre de progressão em 3 anos (SLP) e sobrevida global (SG) foram de 61 e 72%, respectivamente. Embora sem significância estatística, análise de subgrupo estratificando pacientes pela presença do rash acneiforme demonstrou uma tendência a maior SG naqueles com rash (SG em 3 anos 50 versus 79%, p=0.061). **Conclusão:** A combinação de erlotinib/ cisplatina/ radioterapia parece ser segura e tem atividade encorajadora em CECCP localmente avançado. Esses dados serão confirmados em estudos randomizados já iniciados.

Descritores: 1.Antineoplásicos 2.Neoplasias de cabeça e pescoço 3.Carcinoma de células escamosas/quimioterapia 4.Carcinoma de células escamosas/radioterapia 5.Protocolos de quimioterapia combinada antineoplásica

SUMMARY

Herchenhorn D. *Phase I/II Study of Erlotinib Combined with Cisplatin and Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck* [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2009.

Purpose: Erlotinib, an oral tyrosine-kinase inhibitor, is active against squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) and possibly has a synergistic interaction with chemotherapy and radiotherapy. We investigated the safety and efficacy of erlotinib added to cisplatin and radiotherapy in locally advanced HNSCC. **Patients and Methods:** Phase I/II trial of cisplatin 100 mg/m² on days 8, 29 and 50; and radiotherapy 70 Gy starting on day 8. During the phase I, erlotinib dose was escalated (50 mg, 100 mg and 150 mg) in consecutive cohorts of three patients, starting on day 1 and continued during radiotherapy. Dose-limiting toxicity (DLT) was defined as any grade 4 event requiring radiotherapy interruptions. Phase II initiated 8 weeks after the last phase I enrollment. **Results:** Nine patients were accrued in the phase I and 28 in the phase II; all were evaluable for efficacy and safety. No DLT occurred in the phase I and the recommended phase II dose was 150mg. The most frequent non-hematological toxicities were nausea/vomiting, dysphagia, stomatitis, xerostomia and in-field dermatitis, acneiform rash, and diarrhea. Of the 31 patients in the erlotinib 150 mg daily dose, 23 (74%, 95% CI 56.8% – 86.3%) had a complete response, 3 were disease-free after salvage surgery, 4 had an inoperable residual disease, and 1 died of sepsis during treatment. With a median 37 months follow-up, the 3-year progression-free and overall survival were 61 and 72% respectively. **Conclusion:** This combination appears safe, has encouraging activity and deserves further studies in locally advanced HNSCC.

Descriptors: 1.Antineoplastic agents 2.Head and neck neoplasms 3.Carcinoma, squamous cell/drug therapy 4.Carcinoma squamous cell/radiotherapy 5.Antineoplastic combined chemotherapy protocols

1 INTRODUÇÃO

1.1 Epidemiologia

Segundo estimativas da Sociedade Americana de Câncer ocorreram cerca de 40.500 casos-novos de neoplasia maligna de cabeça e pescoço em 2006 nos Estados Unidos¹. O número de óbitos no período foi de mais de 11.000. Nesse contexto, a incidência de câncer de laringe e câncer de faringe corresponde a 9.510 e 8.950, respectivamente.

No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para 2007 somente fazem menção aos tumores de cavidade oral, correspondendo a cerca de 14.000 casos-novos². Sabe-se que aproximadamente 40% dos pacientes são diagnosticados em estádios III ou IV nos Estados Unidos, sendo possível estimar uma porcentagem ainda mais alta de pacientes portadores de doença localmente avançada no Brasil.

A grande maioria dos pacientes com estas neoplasias tem diversas comorbidades associadas, sejam conseqüentes diretamente ao tabagismo e/ou etilismo ou devido a outras doenças crônicas, além disso, trata-se de uma população com elevado risco de tumores primários em sítios distintos pelo fenômeno descrito como “cancerização em campo”.

Na escolha do melhor tratamento a ser ofertado, deve-se considerar aquele com o maior benefício em sobrevida, desde que possamos também avaliar antecipadamente as várias conseqüências funcionais deste tratamento ao paciente.

É importante destacar a morbidade de opções terapêuticas com caráter curativo, sendo a laringectomia total um exemplo típico. A afonia ou a disfonia grave proveniente de tal procedimento cirúrgico, embora seguidas por programas de suporte e reabilitação específicos, são responsáveis por graves prejuízos na comunicação diária³. Além disso, os estomas, nem sempre valorizados, também acarretam impacto negativo sobre a qualidade de vida desse paciente.

Tais seqüelas podem ocasionar isolamento social, sinais depressivos e até perda da atividade profissional. Diante desse cenário, opções terapêuticas alternativas se desenvolveram, basicamente objetivando-se a preservação de órgão, sem prejuízo da sobrevida com relação ao tratamento cirúrgico.

Logo, o principal foco de inúmeros estudos de fase II, fase III e de consensos internacionais passou a ser a busca da maior sobrevida ou da cura, associada à preservação anatômica do órgão e de sua função⁴.

1.2 Conceitos

O conceito de ressecabilidade relacionado ao tumor primário, e aos linfonodos cervicais acometidos é uma condição fundamental para o seguinte dilema terapêutico: tratamento cirúrgico ou não³⁻⁵. Obviamente, o fator ressecabilidade somente pode ser estabelecido por equipe de cirurgiões de cabeça e pescoço com ampla experiência, porém, ressalta-se que não há na literatura um consenso do que é efetivamente “irressecável”.

Há ainda a necessidade do apoio e disponibilidade de equipes cirúrgicas familiarizadas com técnicas reparadoras ou reconstrutivas, além de reabilitação pós-

operatória, deve-se considerar também a possibilidade de cirurgias conservadoras e da colocação de próteses fonatórias.

A irressecabilidade, apesar de depender da habilidade do cirurgião bem como de critérios anatômicos específicos, caracteriza-se pela impossibilidade de ressecção macroscópica completa do tumor, conforme considerações anatômicas e topográficas específicas. Como exemplos, podemos citar: lesões extensas cervicais com acometimento carotídeo; invasão de plexo braquial e invasão de vértebra cervical.

Devemos saber distinguir “lesões irresecáveis” de “pacientes inoperáveis”, estes assim definidos, principalmente, pela presença de co-morbidades que impeçam a realização do ato cirúrgico.

A definição entre cirurgia ou quimio-radioterapia para a abordagem dos tumores localmente avançados é complexa e desperta a polêmica sobre a possibilidade da preservação de órgão^{4,5}. Tal expressão inicialmente encontrava-se relacionada às estratégias para evitar a laringectomia total, entretanto, em seguida, passou a designar aqueles tratamentos com intenção de impedir cirurgias radicais em outros sítios primários, como: hipofaringe, orofaringe e até cavidade oral. O verdadeiro objetivo de preservação de órgão é a manutenção de sua função e não única, nem simplesmente, evitar a perda anatômica^{4,5}.

Há casos em que o tratamento inicial com quimio-radioterapia, pode resultar em disfunções faríngeas e laringeas com episódios repetidos de aspiração, além de estenose esofagiana e outros distúrbios na deglutição e na fala. Diante de tais complicações, a cirurgia de resgate, e, principalmente, o suporte com reabilitação apropriada, se torna obrigatória, assim como nos casos de doença residual ou recidiva após a terapia primária não cirúrgica.

A abordagem cirúrgica eletiva do pescoço em pacientes que se apresentam com doença inicial N2 ou N3, apesar de ainda controversa, têm sido amplamente utilizada de rotina na maioria dos estudos de fase III, e certamente é empregada em todos os pacientes com doença residual ou recidiva cervical após o tratamento quimio-radioterápico⁶.

1.3 Estudos iniciais/terapia de indução

No início da década de 90, estudos randomizados de fase III compararam o tratamento clássico de neoplasias malignas de cabeça e pescoço feito com cirurgia e radioterapia adjuvante contra quimioterapia de indução seguida de radioterapia. Os pacientes do braço sequencial que não respondiam à 2 ciclos de quimioterapia neoadjuvante eram conduzidos à cirurgia radical. Testava-se, portanto, a idéia da preservação de órgão através da seleção precoce de pacientes considerados quimiosensíveis.

No trabalho do *Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group* (VALCG)⁷, 332 pacientes com carcinoma epidermóide de laringe, estádios III ou IV, foram avaliados após seguimento mediano de 33 meses. A sobrevida global estimada em 2 anos foi de 68% para ambos os grupos ($p = 0,98$), as metástases à distância apresentaram redução significativa no grupo da quimioterapia ($p = 0,016$), entretanto as recidivas locais aumentaram significativamente neste grupo ($p = 0,0005$). A laringe foi preservada em 64% dos pacientes que completaram o tratamento não cirúrgico.

Lefebvre et al.⁸ (*EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group*), em estudo randomizado de fase III, avaliaram 194 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de hipofaringe com resultados similares ao estudo do *Veterans Affairs*. As estimativas para preservação da laringe em 3 e 5 anos foram de 42% e 35%, respectivamente. Após esses resultados, o EORTC estabeleceu a quimioterapia de indução seguida de radioterapia como novo padrão a ser empregado em futuros estudos de fase III.

Paccagnella et al.⁹ (*Grupo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo*) em outro estudo randomizado e de fase III avaliaram pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e seios paranasais. Os pacientes foram tratados com quimioterapia neoadjuvante seguida de tratamento loco-regional ou abordagem loco-regional exclusiva. Houve análise de subgrupos constituídos por pacientes com tumores ressecáveis ou irressecáveis. Na análise global dos 237 pacientes randomizados, não houve diferença estatisticamente significativa entre as duas estratégias terapêuticas ao compararmos recidiva loco-regional, sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Em pacientes com tumores ressecáveis, o único benefício significativo da quimioterapia neoadjuvante foi uma redução das recidivas à distância ($p = 0,01$). O estudo não analisou a preservação de órgãos, uma vez que agrupou diversos tumores de sítios distintos.

Recentemente, esse estudo foi atualizado por Zorat et al.¹⁰ com um seguimento de 10 anos e confirmou-se o benefício significativo da sobrevida global para pacientes portadores de lesões irressecáveis, submetidos a 4 ciclos de quimioterapia neoadjuvante (SG 5 anos: 21% vs. 8%; SG 10 anos: 16% vs. 6%; $p = 0,04$).

Domenge et al.¹¹ (*Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou – GETTEC*) estudaram a eficácia da quimioterapia de indução em 318 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de orofaringe. Foi detectado um aumento significativo em sobrevida mediana favorável ao grupo que recebeu quimioterapia (5,1 anos vs. 3,3 anos; $p = 0,03$), entretanto tais resultados não foram repetidos na análise de sobrevida livre de doença ($p = 0,11$).

Diante dos resultados obtidos, acreditou-se na incorporação positiva da quimioterapia de indução ao tratamento loco-regional do câncer de cabeça e pescoço, proporcionando a preservação de órgão sem afetar a sobrevida¹² (Tabela 1).

Tabela 1 - Estudos randomizados, Cirurgia seguida de radioterapia vs. Quimioterapia de Indução seguida de radioterapia

Estudo	Nº pacientes	QT indução	Tratamento local	Comentários (QT)
Veterans Affairs	332	PF x 3	RxT Vs. Cirurgia → RxT	64% preservação de laringe
EORTC	194	PF x 3	RxT Vs. Cirurgia → RxT	42% preservação de laringe
Paccagnella et al.	237	PF x 4	RxT Vs. Cirurgia → RxT	Aumento de sobrevida apenas doença irresecável
Domenge et al.	174	PF x 3	RxT Vs. Cirurgia → RxT	Aumento de sobrevida

PF: cisplatina e fluorouracil; QT: quimioterapia; RxT: radioterapia

1.4 Estudos de quimioterapia e radioterapia concomitantes

Em 2000, Pignon et al.¹³ publicaram extensa meta-análise de dados individuais contendo 63 trabalhos e 10.741 pacientes (*Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer – MACH-NC – Collaborative Group*), esta análise foi revista em 2004 com avaliação de 87 estudos e mais de 16.000 pacientes incluídos de 1965 até 2000. Nesta, demonstra-se um consistente, e estatisticamente significativo benefício em sobrevida com a adição da quimioterapia ao tratamento loco-regional. Atinge-se no grupo total, um benefício de 4% em 5 anos. Análises mais minuciosas demonstraram benefício reduzido tanto da quimioterapia adjuvante e da neoadjuvante.

Avaliando-se a quimioterapia concomitante à radioterapia, esta proporcionou um benefício absoluto significativo de 8% em 2 e 5 anos. Em relação à quimioterapia neoadjuvante, uma subanálise revelou um benefício de 4% em pacientes submetidos ao esquema de indução com cisplatina e fluorouracil (HR 0,88%; IC 95%: 0,79 – 0,97).

Um dado importante levantado pela meta-análise seria o efeito decrescente da quimioterapia sobre pacientes idosos, especialmente naqueles acima de 70 anos. Isto ocorre provavelmente às custas de maiores efeitos tóxicos ($p = 0,05$), mas principalmente por maior mortalidade por outras causas (co-morbidades).

Recentemente, no congresso *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* 2006, Machtay et al.¹⁴ analisaram 479 pacientes (3 estudos do RTOG) portadores de doença localmente avançada e submetidos a quimio-radioterapia concomitante. Em uma análise multivariada constataram que os seguintes fatores seriam preditores

significativos de maior toxicidade tardia grave: idade avançada (OR 1,05/ano, $p = 0,002$), T avançado (OR 2,21, $p = 0,014$), sítio primário: laringe/hipofaringe (OR 3,2, $p = 0,011$) e esvaziamento cervical pós radioterapia (OR 2,22, $p = 0,029$).

Bourhis et al.¹⁵, em avaliação conjunta e atualizada das meta-análises MARCH (radioterapia) e MACH-NC (quimioterapia) confirmaram que os efeitos em sobrevida da radioterapia de fracionamento alterado e da quimio-radioterapia concomitante são decrescentes à medida que a idade aumenta. Os óbitos não relacionados ao câncer de cabeça e pescoço aumentam com a idade (de 18% aos 50 anos para 41% acima de 70 anos - MARCH e de 15% para 39% - MACH-NC) e os autores concluem que pacientes acima de 70 anos não se beneficiaram de radioterapia com fracionamento alterado nem de quimio-radioterapia concomitante.

Forastiere et al.¹⁶ (RTOG 91-11) randomizaram 547 pacientes portadores de câncer de laringe localmente avançado em cada um dos seguintes grupos: cisplatina e fluorouracil seguidos de radioterapia; radioterapia e cisplatina concomitantes ou radioterapia exclusiva. O tempo de seguimento mediano foi de 3,8 anos e o principal objetivo de análise foi a preservação da laringe. Em 2 anos, a proporção de pacientes com órgão intacto após tratamento concomitante (88%) foi significativamente superior àquela obtida após quimioterapia de indução seguida de radioterapia (75%; $p = 0,005$) ou à proporção estabelecida pela radioterapia isolada (70%; $p < 0,001$), estes dois braços tiveram resultados semelhantes. As taxas de controle loco-regional em 2 anos também foram significativas para o grupo submetido ao tratamento concomitante (80%) ao compararmos tanto com o grupo que realizou quimioterapia neoadjuvante (64%; $p = 0,004$), quanto com aqueles submetidos à radioterapia exclusiva (58%; $p < 0,001$). Os 2 grupos nos quais a quimioterapia estava presente

tiveram benefício estatisticamente significativo na taxa de recidiva à distância e na sobrevida livre de doença ao serem comparados com o grupo de radioterapia isolada. As estimativas de sobrevida global foram equivalentes entre os grupos, sem diferença significativa (SG 2 anos: 76% vs. 74% vs. 75%; SG 5 anos: 55% vs. 54% vs. 56%). Recentemente, os dados foram atualizados com um seguimento mediano de 6,9 anos¹⁷. As análises confirmam a superioridade da quimioterapia concomitante em relação à preservação da laringe e ao controle loco-regional, frente à radioterapia isolada ou quimioterapia seguida de radioterapia.

As características dos pacientes que pertenceram ao estudo de Forastiere et al. revelaram cerca de 12% de tumor T2, 30 – 35% de portadores de T3 sem fixação da prega vocal e 50% classificados como N0. Havia, portanto, um amplo contingente de pacientes com doença localizada de risco intermediário, podendo ser essa uma das justificativas para a ausência de benefício significativo em sobrevida com quimioterapia e radioterapia concomitantes.

Adelstein et al.¹⁸ (*Head and Neck Intergroup*) conduziram um estudo randomizado de fase III apenas em pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço irressecáveis, em que 295 pacientes foram divididos em 3 grupos: Radioterapia convencional isolada (70Gy/d), versus radioterapia e cisplatina concomitante D1, D22, D43, versus radioterapia com intervalo (*split course*) e cisplatina mais fluorouracil em infusão contínua (3 ciclos, sendo 2 concomitantes à radioterapia).

Toxicidade grave ($\geq$ grau 3) ocorreu em 52% no braço A, 89% no braço B ($p < 0,0001$) e de 77% no braço C ($p < 0,001$). Em um seguimento mediano de 41

meses, a sobrevida global estimada para 3 anos foi de 23% para o braço A, 37% para o braço B ($p = 0,014$) e 27% para o braço C (sem diferença estatística).

Denis et al.¹⁹ (GORTEC 94 – 01) em estudo randomizado de fase III, analisaram 226 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de orofaringe em estádios III ou IV. Os pacientes foram submetidos à radioterapia isolada ou à quimioterapia (carboplatina e fluorouracil) concomitante a radioterapia. Os resultados para sobrevida global em 5 anos, sobrevida livre de doença e controle loco-regional foram estatisticamente significativos para o braço da concomitância (22% vs. 16%, $p = 0,05$; 27% vs. 15%, $p = 0,01$; 48% vs. 25%, $p = 0,002$, respectivamente). As toxicidades graus 3 ou 4 ocorreram em 56% dos pacientes que realizaram quimioterapia, contra 30% daqueles expostos somente a radioterapia ($p = \text{NS}$).

Diversos outros estudos prospectivos e randomizados, como Calais et al.²⁰, Brizel et al.²¹ e Wendt et al.²² confirmaram a superioridade dos esquemas envolvendo administração concomitante de quimioterapia e radioterapia, frente à radioterapia isolada.

Logo, baseado nas evidências de nível I apresentadas, pode-se dizer que o padrão terapêutico não cirúrgico para a neoplasia maligna de cabeça e pescoço localmente avançada foi estabelecido^{5,6,13,23}. Houve benefício significativo em sobrevida global e em preservação de órgão com a associação de cisplatina em altas doses (100mg/m^2) no D1, D22, D43 e radioterapia externa conformacional 70 Gy (2 Gy/ fração)^{4,6}. A utilização deste esquema na prática clínica foi estudada por nosso grupo e confirma resultados anteriores com relação a dificuldade na realização dos 3 ciclos propostos, bem como a atrasos frequentes na radioterapia.

Deve-se salientar os benefícios em controle loco-regional com modalidades de radioterapia de fracionamento modificado (hiperfracionada e acelerada), demonstrado por estudos randomizados de fase III (EORTC 22791, RTOG 90-03, DAHANCA)⁵, bem como o benefício em termos de redução da toxicidade associada a introdução da IMRT (radioterapia com intensidade modulada), porém estes não são escopo deste capítulo.

É fundamental ressaltar que a adição de esquemas adequados de quimioterapia não deverá ser acompanhada da redução das doses de radioterapia estabelecidas. A associação de radioterapia hiperfracionada com quimioterapia também demonstrou o benefício da adição da quimioterapia²² (Tabela 2).

Tabela 2 - Estudos randomizados com regimes de tratamento combinado contendo radioterapia adequada

Estudo de fase III	RT		QRT		QT	Cisplatina dose	Sobrevivência (%)	P
	Gy	sem	Gy	sem				
Duke University (n = 122)	75	6	70	7	Cisplatina, FU	12 mg/m ² /d, 2-ciclos 5d	40 v 29	.05
Grupo Iugoslavo (n = 130)	77	7	77	7	Cisplatina	6mg/m ² /d	46 v 25	.008
FNLCC/GORTEC (n = 171)	80	7	80	7	Cisplatina, FU	100 mg/m ² /d, 3 ciclos	48 v 36	.05
Charité University (n = 284)	78	6	70	6	Mitomycina, FU	—	29 v 24	.009
Swiss Cooperative Group (n = 224)	74	6	74	6	Cisplatina	20 mg/m ² /d, 2-ciclos 5d	46 v 32	.15

Nota: Grupo controle de radioterapia com doses > 70Gy em ≤ 7 semanas; RT-radioterapia; QRT- quimio + radioterapia combinados; sem.: semanas

Apesar do sucesso da terapia concomitante, os resultados em longo prazo ainda são limitados e desanimadores quanto à sobrevida global, além de se observar um aumento nas taxas de recidiva à distância, sugerindo um campo para desenvolvimento de novas estratégias, que possam aumentar a sobrevida e o controle loco-regional e à distância.

1.5 Novos estudos com quimioterapia de indução

Após a meta-análise de Pignon et al.¹³ e os dados do estudo RTOG 91-11, a utilização e desenvolvimento da terapia de indução caiu em descrédito. Devemos nos recordar que na sua última revisão, a meta-análise demonstra um benefício de 4% da terapia de indução quando se avaliam apenas estudos que utilizaram esquemas baseados em platinas.

No contexto atual, ao focarmos o desenvolvimento dos quimioterápicos, é importante mencionar a classe dos taxanos. Tanto o paclitaxel como o docetaxel se mostraram ativos contra as neoplasias malignas epiteliais avançadas, dentre elas o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço.

Sua atividade anti-neoplásica foi inicialmente constatada em inúmeros estudos pré-clínicos, estudos de fase I e II, além de estudos avaliando seu papel na radiosensibilização. Estudos com taxanos não foram analisados pela meta-análise (MACH-NC) que recrutou trabalhos no período entre 1965 e 2000.

As taxas de resposta obtidas em estudos preliminares com essas drogas variaram de 60 a 100%, formando a base para a reintrodução da quimioterapia de

indução. Dessa vez composta por esquemas onde houvesse um taxano, platina e fluorouracil, administrado previamente à radioterapia ou à quimio-radioterapia concomitante. Nos últimos anos, vários editoriais, revisões e estudos randomizados foram publicados abordando essa nova estratégia²⁴⁻²⁷.

Inicialmente, Hitt et al.²⁸ estudaram 382 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, estádios III ou IV. Um grupo foi submetido à combinação de cisplatina e fluorouracil neoadjuvante e o outro à cisplatina, fluorouracil e paclitaxel na indução. Aqueles que apresentaram resposta completa ou resposta parcial superior a 80% foram conduzidos ao tratamento de radioterapia. Os resultados de taxa de resposta completa e tempo mediano para progressão foram superiores no grupo que se submeteu à indução com 3 drogas (14% vs. 33%, $p < 0,001$; 12m vs. 20m, $p = 0,006$). Em relação à análise de sobrevida, considerando um seguimento mediano de 23,2 meses, observou-se uma tendência a favor do grupo submetido a indução com 3 drogas (37m vs. 43m, $p = 0,06$). Em pacientes com doença irresssecável, a sobrevida média foi de 26 meses para 2 drogas contra 36 meses para 3 drogas, $p = 0,04$. Em relação às toxicidades, observou-se maior mucosite graus 2 a 4 no grupo que fez somente cisplatina e fluorouracil (53% vs. 16%, $p < 0,001$), possivelmente pela dose maior de fluorouracil neste grupo. Estes dados foram reforçados pelo estudo do EORTC, neste estudo, a adição de docetaxel a cisplatina e fluorouracil aumentou significativamente o tempo para progressão e a sobrevida global, com redução de risco de 27%, sendo que todos os pacientes foram submetidos posteriormente a radioterapia exclusiva ao invés de quimio e radioterapia²⁹.

Alguns outros estudos foram recentemente apresentados e demonstram o potencial benefício da terapia de indução com 3 drogas, seguida de terapia local (radioterapia exclusiva ou quimioterapia e radioterapia combinadas), estes foram resumidos na Tabela 3.

Tabela 3 - Quimioterapia de indução – novos estudos

Estudos	n (estágios)/ tratamento	Taxa de resposta (%)	Toxicidades graus 3/4 (%)	Resultados
Remenar et al. EORTC 24971	358 (III/IV– irressecável) PF → RxT Vs TPF → RxT 205 (III/IV– preservação de órgão)	53,6 vs. 67,8 p=0,006	Neutropenia: 52,5 vs. 76,9 Óbitos: 7,8 vs.3,7	SG 3a (%): 23,9 vs. 36,5
Calais et al. GORTEC 2000-01	PF → RxT Vs TPF → RxT 501 (III/IV)	60,8 vs. 82,8 p=0,0013	neut. febril TPF<PF alopécia TPF>PF	Preservação de laringe 3a (%): 41 vs. 63 P=0.03
Posner et al.	PF→ RxT+Ca vs TPF → RxT+Ca 310 (III/IV– irressecável)	64% vs 72% (indução) *após CRT foi =	neutropenia TPF>PF outros EA G3/4 =	SG 70.6m vs 30.1m p=0.005
Hitt et al.	RxT+Cis vs PF ou TPF→RxT+Cis 103 (III/IV)	51 vs. 68 p=0,01	Mucosite: 36 vs.60	SG 18.6m (TPF) vs 14.2m (PF) p=0.05
Knecht et al.	QRxT vs. TPF →QRxT	93 vs. 97	Mucosite: 40 vs. 43 Neutropenia: TPF = 95	Preservação de laringe 2a (%): 87 vs. 91 SLP 2a (%): 66 vs. 85

PF: cisplatina e fluorouracil; TPF: docetaxel, cisplatina e fluorouracil; RxT: radioterapia; QRxT: quimio-radioterapia; Ca: Carboplatina; Cis: cisplatina; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TPP: tempo para progressão de doença

Além da melhor eficácia, em sub-análise do EORTC 24971, Bernier et al.³⁵ demonstraram que a qualidade de vida (escore GHS/QOL, PSS-H&N) foi superior para o esquema de indução que incorporou o docetaxel em relação ao esquema padrão de cisplatina e fluorouracil. Avaliando-se a capacidade de aceitação da dieta normal (p = 0,0064), a possibilidade de se alimentar em público (p = 0,0004), a

compreensão da fala ($p = 0,0003$) e a relação duração de efeito benéfico/tempo pós-tratamento ($p = 0,009$).

Os resultados destes grandes estudos de fase III podem redefinir o novo papel da neoadjuvância seguida da terapia combinada. Hoje, especulamos se o seu benefício decorre da seleção de pacientes quimiosensíveis aos protocolos de preservação de órgão ou como um componente fundamental para a garantia de impacto positivo na sobrevida^{35,36}.

Pfister et al.³, em recente consenso, ressaltaram que as evidências são insuficientes para indicarmos a adição da quimioterapia de indução aos esquemas de concomitância na intenção de melhorar a preservação de órgão ou a sobrevida global, porém, tal conclusão não levou em conta os recentes estudos acima mencionados.

Baseado nos resultados positivos em termos de resposta e sobrevida, de diversos estudos de fase III, a incorporação de terapia de indução passa a ser mais uma opção, seguida obrigatoriamente de tratamento quimio-radioterápico combinado; tendo esta estratégia benefício adicional de reduzir o tumor, a dor e desconforto associados, e permitir o melhor preparo nutricional do paciente antes do início da terapia combinada.

1.6 Integrando as terapias/suporte

Todos os progressos alcançados no ambiente das neoplasias malignas de cabeça e pescoço, através do desenvolvimento de potentes combinações terapêuticas, só conseguirão atingir o resultado máximo caso empregados com critérios rigorosos.

É fundamental destacar que os pacientes deverão sofrer uma seleção em que pese o estado geral (*performance status*), as co-morbidades associadas, a idade e expectativa de vida, além de outros critérios a serem melhor estudados, como: fatores prognósticos moleculares ou fatores preditivos de melhor resposta a terapia combinada, especialmente no que diz respeito a adição da terapia alvo-molecular.

Para tal, encoraja-se a realização de coleta de material do tumor para análises biológicas bem como a incorporação de análise de fármacogenômica no desenho inicial dos estudos clínicos.

Além disso, é preciso focar a extrema complexidade no manejo desses pacientes e a vital importância de uma equipe multidisciplinar experiente e familiarizada com possíveis complicações relacionadas ao tratamento. Além do oncologista clínico, cirurgião de cabeça e pescoço e do radioterapeuta, há necessidade de diversos outros profissionais como: enfermagem, odontologista, fonoaudiólogo, nutricionista, psicólogo e assistente social. Toda a equipe deve atuar com o objetivo de oferecer o melhor suporte possível e buscar, além da máxima resposta terapêutica com preservação de órgão e sua função e do maior ganho em sobrevida global, com uma qualidade de vida digna.

Segundo recente revisão da sociedade americana de oncologia, não há no momento, fatores clínico/anatômicos preditivos do sucesso da terapia não cirúrgica (preservação de órgãos)³.

Vários fatores como volume tumoral, paralisia de corda vocal, invasão grosseira de cartilagem, já foram estudados e devem ser considerados como possíveis fatores deletérios, porém nenhum deles foi adequadamente testado em estudos prospectivos³.

Nosso grupo avaliou que pacientes com tumores localmente avançados submetidos previamente a traqueostomia devido à dispnéia por tumor volumoso, tiveram piores taxas de resposta, sobrevida livre de progressão e sobrevida global, podendo ser considerado como um grupo com doença mais volumosa e com maiores dificuldades para realizar o tratamento quimio e radioterápico³⁷.

Apesar dos melhores resultados com a incorporação da quimioterapia à radioterapia concomitante, grande parte dos pacientes com doença localmente avançada vão evoluir para progressão de doença regional ou à distância, o que não levou a grandes mudanças na sobrevida em 5 anos neste grupo⁴⁻⁶.

Além disso, as toxicidades agudas e tardias são significantes, e podem impedir a adição de quimioterapia em grande parte dos pacientes⁶. Assim, novas abordagens são justificadas na tentativa de melhorar os resultados de sobrevida com menor toxicidade.

1.6.1 Terapia “alvo molecular”

Atualmente, grandes esforços em oncologia têm se concentrado em pesquisar mutações específicas das células malignas e a relação dessas com a proliferação e progressão tumoral. Uma vez identificados e entendidos os seus mecanismos, eles se tornam alvos de novas intervenções terapêuticas. Assim, buscam-se tratamentos mais eficazes, específicos para cada neoplasia e menos tóxicos ao paciente. Um desses alvos é o receptor de fator de crescimento de epitélio (EGFR), que é membro da família dos receptores ErbB/ HER, composta ainda pelos Her 2, Her 3 e Her 4.

O EGFR é frequentemente super-expresso em diversas neoplasias, encontrando-se em níveis elevados em mais de 80% dos pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço³⁸.

O EGFR tem uma estrutura constituída por domínios extras e intracelulares, além de uma região trans-membrana. O receptor, ao ser ativado, recruta complexos de sinalização e ativa diversas vias que são potenciais reguladores do crescimento tumoral, de sua invasão, da angiogênese e de metástases³⁸.

Em alguns estudos, a super-expressão EGFR ou de seus ligantes, têm sido correlacionada com pior prognóstico³⁹⁻⁴⁵. Quando ativado, o EGFR leva a uma série de respostas celulares, que incluem aumento da proliferação celular e inibição da apoptose.

Dados pré-clínicos indicam que a radioterapia pode aumentar a expressão do EGFR⁴⁶, e que a hiper-expressão do EGFR confere resistência celular a radioterapia⁴⁷. A inibição do EGFR é assim um passo lógico no tratamento do câncer epidermóide de cabeça e pescoço⁴⁸.

O EGFR também se encontra expresso nas células endoteliais, portanto em estreita relação com a angiogênese tumoral. A sua interação com o endotélio adquire significado mais relevante nos casos em que a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) está limitada⁴³.

O uso isolado de inibidores do EGFR ou de anticorpos anti-EGFR demonstrou eficácia limitada contra o carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço metastático em estudos de fase II. As explicações variam desde mecanismo de resistência adquirida, mutações em receptores, mutações em etapas das vias de sinalização, mecanismos e vias compensatórias^{49,50}.

Das moléculas estudadas, destacam-se o Gefitinib e Erlotinib que são pequenas moléculas que inibem a fosforilação da tirosina na porção citoplasmática do EGFR e o Cetuximab que é um anticorpo monoclonal direcionado contra a porção extracelular do EGFR.

Recentemente Bonner et al.⁵¹ avaliaram, em um estudo randomizado de fase III, 424 pacientes portadores de carcinoma epidermóide localmente avançado de cabeça e pescoço. Os pacientes foram submetidos à radioterapia isolada ou radioterapia concomitante a Cetuximab semanal. Os resultados confirmaram um benefício estatisticamente significativo à combinação para controle loco-regional, sobrevida mediana e sobrevida livre de progressão, em um seguimento mediano de 54 meses (24,4m vs. 14,9m, $p = 0,005$; 49m vs. 29,3m, $p = 0,03$; 17,1m vs. 12,4m, $p = 0,006$, respectivamente).

No grupo submetido ao tratamento com anticorpo monoclonal e radioterapia houve reações adversas tipo *rash* acneiforme e relacionadas à infusão, no entanto, efeitos tóxicos usualmente limitantes à combinações de quimioterapia como mucosite e disfagia não apresentaram diferença significativa entre os grupos.

Esse trabalho sugere uma nova e excelente opção a pacientes com muitas comorbidades e/ou estado geral comprometido, além de lançar a idéia para estudos futuros com quimioterapia, radioterapia e drogas alvo-dirigidas no ambiente de preservação de órgão. Salienta-se que no estudo apresentado o braço considerado padrão foi a radioterapia isolada e, portanto não sabemos a contribuição de tal droga a combinação padrão de cisplatina e radioterapia (estes estudos estão em andamento).

Um estudo de fase II, conduzido no *Memorial Sloan Kettering*, com a associação de radioterapia, cisplatina e cetuximab, foi interrompido precocemente após 22 pacientes terem sido incluídos, devido à toxicidade ocorrida durante o tratamento, não diretamente relacionada à droga em estudo. Acredita-se que tal fato tenha sido decorrente da seleção de pacientes e não à adição de toxicidade da combinação. Apesar das taxas de resposta completa não terem sido altas, a sobrevida livre de doença e global foram de 75%, consideradas superiores aos resultados de outros estudos na mesma população⁵².

Erlotinib (Tarceva, OSI-774; OSI Pharmaceuticals, Melville, NY), é um inibidor oral da tirosina quinase/ EGFR relacionado ao domínio intra-celular do EGFR, ativo como agente isolado no CECCP. Modelos pré-clínicos mostraram evidências que o Erlotinib pode potencializar os efeitos da radioterapia⁵³.

Soulieres et al.⁴⁹, avaliaram 115 pacientes com doença avançada e previamente tratados com quimioterapia baseada em platina, 5(4.3%) tiveram resposta parcial; adicionalmente, 38.3% mantiveram doença estável por pelo menos 8 semanas.

Um estudo recente de fase I/II em pacientes com doença metastática demonstrou que a combinação é possível e com toxicidade aceitável, com uma taxa de resposta de 21% em 43 pacientes.⁵⁴ A dose recomendada de erlotinib foi de 100 mg via oral diária, junto a associação de cisplatina 75 mg/m² a cada 21 dias.

Em outro estudo de fase II, a combinação de Erlotinib 150mg com docetaxel e cisplatina foi considerada promissora com resposta objetiva em 60% dos pacientes com doença avançada⁵⁵.

Assim sendo, há um claro racional para desenvolvimento de combinações incluindo a adição de erlotinib à combinação de cisplatina e radioterapia em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço localmente avançado. Esta combinação foi o objeto deste estudo de fase I/II.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos principais

- Definir dose de erlotinib em combinação de cisplatina e radioterapia em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, estágios III e IV (fase 1).
- Avaliar a taxa de resposta da combinação de cisplatina, radioterapia e erlotinib, em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, estágios III e IV (fase 2).

2.2 Objetivos secundários

- Avaliar a toxicidade da combinação de cisplatina, radioterapia e erlotinib.
- Avaliar a sobrevida global da combinação de cisplatina, radioterapia e erlotinib, em pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, estágios III e IV.

3 MÉTODOS

3.1 Elegibilidade do paciente

Todos pacientes foram avaliados pelo departamento de cirurgia de cabeça e pescoço do Instituto Nacional de Câncer do Brasil (INCA). Pacientes elegíveis tinham 18 anos ou mais, com histologia comprovada de carcinoma epidermóide, estágio III ou IV, M0, com sítio de lesão primária de orofaringe, laringe ou hipofaringe (de acordo com a 6ª edição do *American Joint Committee on Cancer*)⁵⁶. Pacientes tinham que ser inelegíveis para ressecção cirúrgica primária, baseado na impossibilidade de conseguir margens cirúrgicas negativas sem resultados funcionais e estéticos aceitáveis, ou ressecção que poderia estar associada com traqueotomia definitiva (intuito de preservação de órgãos).

Outros critérios de elegibilidade incluíram doença mensurável, ausência de terapia anti-neoplásica prévia, um (ECOG) *performance status* 0 ou 1, *clearance* de creatinina estimado maior que 60ml/min., e testes de função hematológica e hepático normais. Resumo dos critérios no diagrama abaixo:

Critérios de inclusão:

- Idade acima de 18 anos;
- Carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço comprovado histo ou citologicamente;
- Estágio III ou IV;
- Doença mensurável;
- Doença considerada irressecável ou cirurgia associada a traqueostomia permanente;
- Capacidade Funcional 0-1;
- Neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- Hemoglobina $\geq 10\text{gm/L}$;
- Plaquetas $\geq 100.000/\text{mm}^3$;

- Clearance estimado de creatinina $\geq 60\text{ml/hr}$;
- BetaHCG negativo para mulheres em idade fértil;
- Capacidade de entender e assinar o Consentimento Informado;
- Bilirrubina total $< 1,5\text{mg/dl}$;
- Fosfatase alcalina no limite do normal para a Instituição (caso essa esteja elevada os pacientes devem ter uma cintilografia óssea normal).

Os critérios de exclusão incluíam os seguintes: carcinoma nasofaríngeo; malignidade concomitante que não câncer de pele não melanoma ou carcinoma in-situ de cérvix; tratamento prévio para cabeça e pescoço; cirurgia para câncer de cabeça e pescoço nos últimos 60 dias (outra que não traqueotomia por obstrução das vias aéreas); pacientes grávidas ou amamentando; ou ausência de tecido de tumor viável para pesquisa da expressão do EGFR. Ver critérios no diagrama abaixo:

Critérios de exclusão:

- Doença metastática;
- Gravidez;
- Outro diagnóstico de doença maligna nos últimos 5 anos;
- Cálcio $\geq 12\text{mg/dl}$ mesmo após o uso de bisfosfonados;
- Infecção não controlada;
- Doença psiquiátrica não controlada.

Todos pacientes proveram consentimento informado escrito e o estudo foi previamente aprovado pelo comitê institucional de ética do INCA.

3.2 Terapia sistêmica

Erlotinib foi administrado oralmente, uma vez ao dia, podendo ser administrado independente da alimentação e pela gastrostomia, sendo iniciado uma

semana antes da radioterapia (D1) e mantido até o último dia da radioterapia. No componente fase I do estudo, erlotinib foi administrado em 3 níveis de dose crescentes (50 mg, 100 mg, e 150 mg) em coortes consecutivas de três pacientes seguindo o clássico esquema de escalonamento de dose, sem o escalonamento de dose intrapaciente.

Em cada nível de dose, qualquer advento grau 4 que requeresse interrupção da radioterapia era considerado como toxicidade dose-limitante (TDL)⁵⁷. Se nenhum dos 3 pacientes desenvolve-se TDL no nível de dose, a dose do erlotinib era escalonada na coorte seguinte. Se um dos três pacientes desenvolvesse TDL no nível de dose, três pacientes adicionais seriam incluídos neste nível. Se 2 pacientes desenvolvessem TDL nesse nível de dose, este nível deveria ser considerado muito tóxico, o componente fase II do estudo deveria continuar com um nível de dose abaixo deste (o estudo deveria ser encerrado se TDL ocorresse em dois pacientes no primeiro nível de dose).

Uma nova coorte de pacientes era iniciada somente 5 semanas após o término do tratamento do último paciente na coorte prévia para assegurar a avaliação adequada da toxicidade. Tratamento com erlotinib era interrompido se os pacientes desenvolvessem rash grau 3 ou diarreia grau 3/4 sem resposta a tratamento de suporte. A droga deveria ser descontinuada se os pacientes desenvolvessem infiltrado pulmonar sugestivo de doença pulmonar intersticial.

Fluxograma de escalonamento de doses de Erlotinib na fase I

Cisplatina foi administrada intravenosa, na dose de 100 mg/m^2 , nos dias 8, 29, e 50 no período do tratamento. Pacientes recebiam hidratação de rotina, Manitol intravenoso, e regime antiemético que consistia em Ondasetrona, Metoclopramida e Dexametasona. Tratamento com a Cisplatina deveria ser descontinuado se os pacientes desenvolvessem perda auditiva grau 3 ou se o clearance de creatinina reduzia-se a 50 ml/h sem correção com a hidratação. Se a Cisplatina atrasasse por causa de toxicidade e o paciente estivesse apto a receber a droga após o término da radioterapia, a última dose não era dada. Atrasos de 2 semanas ou mais eram aceitos, desde que a toxicidade retorna-se ao grau 1 ou menos.

Ajuste de dose da quimioterapia

A. Caso a contagem de neutrófilos < 1.200 e $>$ que 1.000 , os pacientes receberam 75% da dose de Cisplatina nos dias 29 e 50. Caso neutrófilos sejam < 1.000 a quimioterapia seria adiada em até 1 semana. Caso não haja recuperação a dose seria omitida. Caso a contagem de plaquetas < 100.000 e $>$ que 75.000 pacientes receberiam 75% das doses das drogas. Caso plaquetas < 75.000 a quimioterapia seria adiada em até 1 semana. Caso não haja recuperação a quimioterapia seria omitida.

B. Caso creatinina $> 1.5 \text{ mg/dl}$ e $< 1.8 \text{ mg/dl}$ o paciente receberia 50% da dose de cisplatina. Caso creatinina $> 1.8 \text{ mg/dl}$ a quimioterapia seria interrompida até que a causa do aumento seja identificada ou a creatinina voltasse ao normal. Caso a creatinina não recuperasse em duas semanas o paciente seguiria com a radioterapia e erlotinib, sem cisplatina.

3.3 Radioterapia

Pacientes foram tratados em posição horizontal em decúbito dorsal, imobilizados por máscara termo-plástica. Radioterapia consistiu de uma dose total de 70.2 Gy dada em 39 frações de 180 cGy num período de 7 semanas, iniciando no dia 8 (junto a cisplatina), com exclusão da medula espinhal após 45Gy, e energia de 1,25 MV fótons com telecobaltoterapia. O tumor primário e as regiões linfonodais altas foram tratadas com 2 campos laterais. Após exclusão da medula espinhal, campos adicionais com elétron até atingir a dose final de 70.2Gy (9-15 MeV) correspondendo a 85-95% das curvas de isodose foram usados para reforço (*boost*) sobre as cadeias de drenagem posterior. A região cervical inferior foi tratada com campos anteriores, até uma dose total de 50.4Gy em 28 frações. Complementação da dose até 70Gy para doença macroscópica e de 50Gy para doença microscópica. Limites *standards* foram utilizados para o tumor primário e cadeias linfonodais⁵⁸. Interrupções no tratamento eram desencorajadas e só ocorreriam em caso de toxicidade muco-cutânea ou radio-dermatite em campo grau 4 a critério do radioterapeuta responsável.

Interrupção da radioterapia

Tais orientações também serão válidas para o tratamento radioterápico, que seria atrasado em caso de toxicidade aguda severa, mucosite ou radioepidermite grau IV (Anexo 2), podendo este durar até 2 semanas conforme descrito acima. Neste período as aplicações de quimioterapia também seriam postergadas.

Seriam permitidos atrasos no tratamento até 2 semanas, em caso de atrasos superiores os pacientes serão retirados do estudo, devendo terminar a dose de radioterapia sem quimioterapia após a resolução da toxicidade.

Avaliação de toxicidade

Todos os pacientes foram avaliados pelo estudo pelo grupo de investigadores (médicos e enfermeira de pesquisa) que foram responsáveis pela análise de toxicidade segundo os critérios CTCAE versão 3 e do RTOG que podem ser visualizadas no Anexo 2²⁵. As toxicidades eram medidas a cada consulta médica e antes de cada aplicação de quimioterapia. Todos os prontuários foram revisados pelos investigadores e pela monitoria externa realizada pelo laboratório Roche, patrocinador do estudo. Todos os dados de toxicidade, bem como outros dados relativos ao estudo foram computados em fichas próprias.

Terapia de suporte

Durante o estudo, todos os pacientes foram acompanhados por equipe de suporte consistindo de nutricionista que realizava consultas pré-tratamento e mensalmente após seu início; o suporte com suplementos nutricionais era indicado para todos os pacientes. Atendimento fonoaudiológico também foi realizado antes do tratamento para análise funcional (voz e deglutição) e após seu término os pacientes foram avaliados e receberam orientação com exercícios para fala e deglutição.

Por fim, todos os pacientes que apresentaram mucosite severa (graus 3/4) puderam contar com apoio de dentista para realização de laserterapia como tratamento auxiliar para mucosite.

Avaliação pré-tratamento

Pacientes realizaram tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RNM) do tumor primário e do pescoço e raio-X de tórax em até 21 dias do início da terapia, exames laboratoriais hematológicos, hepáticos e renais eram feitos até 7 dias antes do tratamento. Cintilografia óssea foi realizada apenas nos pacientes com dor óssea ou com níveis aumentados de fosfatase alcalina.

Avaliação inicial:

- História clínica;
- Exame físico;
- Avaliação cirúrgica;
- Hemograma completo e plaquetas;
- Sódio, potássio, cálcio, creatinina, TGO, TGP, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, albumina, glicose;
- Tomografia computadorizada de tumor e pescoço;
- Ressonância magnética do tumor e pescoço;
- Radiografia de tórax em PA e perfil;
- Avaliação nutricional: pacientes com perda ponderal nos últimos 6 meses maior que 20% deveriam ter uma sonda naso-enteral ou gastrostomia inserida, e iniciar alimentação pela sonda;
- Pacientes com aumento da fosfatase alcalina isolada- realizar cintilografia óssea;
- Avaliação odontológica.

Resposta radiológica foi avaliada utilizando-se TC e RNM 6 semanas após a conclusão do tratamento com radioterapia e erlotinib. Pacientes com status nodal inicial N2 ou N3 deveriam ser avaliados para esvaziamento eletiva do pescoço após término do protocolo terapêutico.

Resposta radiológica completa foi definida como a resolução da massa tumoral primária, sem linfonodo residual maior que 1,5 cm, e ausência de necrose central no linfonodo. Pacientes com anormalidades radiológicas residuais < 1,5cm e com exames clínicos e endoscópicos normais, com biópsia negativa, também eram considerados em resposta completa (critério de RECIST)⁵⁹.

Resposta era também determinada por endoscopia direta, com biópsia de qualquer lesão suspeita, e por dissecação negativa do pescoço nos pacientes que foram submetidos a tal procedimento. Outras categorias de resposta foram de doença residual com resgate completo após cirurgia, doença residual inoperável e progressão de doença (ausência de resposta).

Acompanhamento durante e após o tratamento

Durante o tratamento quimio e radioterápico o paciente foi avaliado semanalmente, com avaliações conjuntas dos Serviços de Radioterapia e Oncologia Clínica. Após o término da quimio e radioterapia os pacientes também foram acompanhados semanalmente com o objetivo de avaliá-los para toxicidade tardia pelos critérios do RTOG⁵⁷. Entre 4 a 6 semanas após o término da radioterapia os pacientes eram avaliados pela Seção de Cabeça e Pescoço, por um dos investigadores do estudo. Durante essa consulta, se possível, foram obtidas biópsias para documentação de resposta patológica. Todos os pacientes foram encaminhados para laringoscopia sob sedação para visualização direta do tumor e realização de biópsia com coleta de tumor para futuras análises moleculares (em andamento).

O acompanhamento posterior foi realizado com consultas inicialmente mensais e, após 6 meses, consultas trimestrais para avaliação de doença e sintomas

nos dois primeiros anos e semestrais do 2º ao 5º ano, exames de imagem só seriam solicitados caso de suspeita clínica de recidiva, a exceção de raio-X de tórax que era solicitado anualmente.

3.4 Estatística

As taxas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram estimadas usando método de Kaplan-Meier e as curvas de sobrevida foram comparadas pelo teste de *log-rank*. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando o SPSS 13.0 para Windows.

A análise da ITT também foi utilizada para cálculo da sobrevida global, tempo para progressão e duração de resposta

Sobrevida global foi estimada da data de randomização até o óbito ou perda de follow-up, sobrevida livre de recaída da data de randomização até recaída/progressão.

3.5 Administração do estudo

Monitorização, auditoria e inspeção

O estudo foi monitorado pelos membros do Serviço de Pesquisa do Hospital do Câncer (SPC) responsável pela revisão dos prontuários, participação da escolha dos pacientes e contato direto com os demais investigadores. Essa monitorização realizada pelo coordenador ou membro do SPC, consiste de revisão do prontuário do paciente e documentos retidos.

O colaborador recebeu mensalmente um relatório sumário sobre esta monitoração para fins de acompanhamento do protocolo clínico.

Identificação da paciente

Na visita inicial todos os pacientes selecionados para o estudo tiveram suas iniciais e datas de nascimento registradas cronologicamente nos formulários clínicos. Na eventualidade de uma paciente ser excluído de participação no estudo, a razão foi documentada no espaço apropriado neste formulário. Todos os pacientes do estudo receberam um número que acompanhou suas iniciais, sendo este número aquele referente a sua ordem de entrada no estudo.

Formulário clínico

Os Formulários Clínicos foram fornecidos pelo SPC em uma original branca com cópias coloridas. Estes formulários foram escritos com letra legível, usando uma caneta preta quando submetidos ao SPC. Todas as informações e cópias dos formulários permanecem arquivadas no SPC.

Arquivo de dados

As cópias de todas as informações pertinentes foram guardadas pelo pesquisador, devendo ser armazenadas por um período de até 15 anos após o término do estudo. Uma pasta com todos os documentos do estudo permanece guardada pelo SPC.

Seguimento confidencial

O pesquisador foi responsável pela guarda de informações suficientes sobre cada paciente (por exemplo: nome, endereço, número do telefone, CIC e número do RG de identidade), de modo que os investigadores do estudo pudessem ter acesso a estas informações, quando necessário. Estes registros estão guardados de maneira confidencial, pelo período legal estabelecido pelas exigências locais.

Consentimento Livre e Esclarecido do paciente

Foi elaborado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para que o paciente autorize a coleta e armazenamento da amostra para análise de resposta e análise molecular. Descrevendo os procedimentos, sendo lido e esclarecido pelo investigador e assinado e datado pelo paciente, e, quando necessário, por uma testemunha e pelo investigador. Uma cópia deste documento assinado era entregue ao paciente.

Uma vez elegível pela análise histopatológica, antes da seleção para o estudo, o paciente foi informado da natureza do estudo, do medicamento, objetivos da pesquisa, possíveis benefícios e experiências adversas, os procedimentos e possíveis riscos a que poderia ser exposto, pelo investigador. Aplicado um documento de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e se de acordo, datado pelo paciente e investigador, sendo fornecido uma cópia deste documento ao paciente de acordo com as Boas Práticas Clínica.

Comitê de Ética em Pesquisa

O protocolo final aprovado pelo CCEC (Comitê Científico de Estudos Clínicos) e o documento de consentimento informado foram revistos pelo Comitê de Ética em Pesquisa apropriadamente constituído. A decisão Comitê de Ética em relação à conduta do estudo foi feita por escrito para ao investigador principal e uma cópia desta decisão foi fornecida à Coordenação de Pesquisa.

Deve ser dada atenção particular ao regulamento do CONEP em relação aos Comitês de Ética. O Comitê de Ética foi o responsável pelo início, revisão e aprovação do estudo clínico proposto. O investigador realizou os relatórios de progressão necessários ao Comitê de Ética, bem como relatou qualquer evento adverso sério, problemas que coloquem a vida em risco ou levem ao óbito. O Comitê de Ética também foi informado pelo investigador ao término do estudo.

O colaborador também foi informado através dos relatórios mensais e relatórios de eventos adversos sérios quando for necessário.

Declaração de Helsinque

Este estudo foi realizado de acordo com a Declaração de Helsinque.

Modificação do protocolo

Não foram necessárias modificações ou emendas neste protocolo durante sua realização ou após seu término.

Uso das informações e publicação

As informações desenvolvidas durante a conduta deste estudo clínico, são consideradas confidenciais e serão usadas pelo INCa após aprovação do colaborador. Para poder fazer uso de informações deste estudo clínico e assegurar cumprimento dos regulamentos atuais, os coordenadores do estudo são obrigados a fornecer ao INCA e ao colaborador os resultados laboratoriais completos e todos os dados desenvolvidos neste estudo.

Responsabilidade sobre o estudo

Foi de responsabilidade do INCa, arcar com as despesas do tratamento dos pacientes incluídos no estudo, internações hospitalares, exames complementares além do tratamento de qualquer intercorrência clínica que tenha durante ou após o término do tratamento.

A responsabilidade pelo fornecimento da medicação Erlotinib, ficou a cargo da Roche farmacêutica, sendo fornecido de acordo com as necessidades do estudo, bem como o fornecimento de recursos a serem depositados na Fundação Ary Frauzino (FAF), sob a forma exclusiva da premiação recebida, custeando estas despesas relativas ao estudo, tal acordo feito mediante contrato aprovado e autorizado pelos investigadores e pela FAF.

4 RESULTADOS

4.1 Disposição e características dos pacientes

Trinta e sete pacientes foram incluídos no estudo entre abril de 2004 e novembro de 2006, nove pacientes no componente fase I do estudo e 28 pacientes na fase II. A Tabela 4 mostra as características mais importantes iniciais dos pacientes. A média de idade foi de 57 anos, 33 pacientes eram homens, e 17 tinham tumor de laringe. Aproximadamente dois terços tinham doença estadio IV (15 apresentavam lesões T4, 8 doença N3), e 6 apresentavam traqueotomia prévia devido obstrução das vias aéreas (Tabela 4).

Tabela 4 - Características iniciais dos pacientes (N=37)

Característica		N (%)
Média idade (variação), anos		57 (35 – 73)
Sexo	Masculino	33 (89.2)
	Feminino	4 (10.8)
Sítio primário do tumor	Laringe	17 (45.9)
	Orofaringe	12 (32.4)
	Hipofaringe	8 (21.6)
Estadio T	T2	7 (18.9)
	T3	15 (40.5)
	T4	15 (40.5)
Estadio N	N0	14 (37.8)
	N1	5 (13.5)
	N2	10 (27.0)
	N3	8 (21.6)
Estadio Tumoral		
T2N1- 2	III	11 (29.7)
T3N0 – 8		
T3N1 - 1		
T2N2 – 4	IVA	18 (48.6)
T3N2 – 2		
T4N0 – 6		
T4N1 – 2		
T4N2 - 4		
T2N3 – 1	IVB	8 (21.6)
T3N3 – 4		
T4N3 – 3		

4.2 Componente fase I

O escalonamento de dose do Erlotinib foi realizado sem nenhuma TDL ocorrida nas primeiras duas coortes de três pacientes, permitindo a administração da droga em dose máxima para os três pacientes na terceira coorte e para 28 pacientes no componente fase II do estudo.

Em consequência, três coortes de três pacientes foram avaliadas no componente fase I, compreendendo doses diárias de Erlotinib de 50mg, 100mg e 150mg. A Tabela 5 mostra o número de pacientes que desenvolveram eventos adversos específicos durante a fase I deste trabalho. As toxicidades mais comuns durante esta fase foram efeitos adversos grau 3 atribuídos as altas doses de Cisplatina e a radioterapia, incluindo estomatite (3 pts), náusea (2 pts) e disfagia (3 pts). Os 3 pacientes que apresentaram toxicidade grau 4 na dose de 150mg de erlotinib não necessitaram de interrupção na radioterapia não sendo portanto uma TDL. Um paciente não recebeu a última dose da Cisplatina devido a ototoxicidade, e dois pacientes requereram interrupção temporária da radioterapia (7 dias). Um paciente teve interrupção devido a problema técnico na máquina a qual ele estava recebendo tratamento (5 dias) e um paciente teve dermatite grau 3 que, após revisão, não foi considerada como severa o bastante para justificar a interrupção.

Eventos adversos atribuídos a adição do erlotinib durante esta fase I incluíram acne grau 2 (2 pts) e alta taxa de dermatite em campo de radiação (grau 3 em 5 pts e grau 4 em 1 pt). Visto que não ocorreu TDL nesta fase do estudo, um relato quantitativo dos eventos adversos é mostrado abaixo (Tabela 5).

Tabela 5 - Perfil de eventos adversos com escalonamento de dose diária do erlotinib

Evento adverso	Número de eventos adversos											
	Dose diária do erlotinib											
	50 mg				100 mg				150 mg			
	Grau											
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Náusea	0	2	1	0	1	2	0	0	0	1	1	0
Vômitos	0	2	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
Disfagia	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	1
Mucosite	1	0	2	0	1	2	0	0	0	0	1	0
Xerostomia	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Diarréia	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Dermatites em campo	0	1	2	0	0	1	1	0	0	0	2	1
Acne/rash	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Insuficiência renal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Astenia	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Neutropenia	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Trombocitopenia	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

4.3 Avaliação da toxicidade na fase II

Os três pacientes que foram tratados com doses diárias de 150 mg de erlotinib foram agrupados com os 28 pacientes incluídos no componente fase II para avaliação quantitativa de toxicidade e eficácia. A Tabela 6 mostra o número de pacientes que desenvolveram eventos adversos específicos. Os eventos adversos agudos não hematológicos mais frequentes foram típicos da combinação de radioterapia e Cisplatina, e incluíam: náusea/vômitos, disfagia, mucosite, xerostomia, e radiodermite em campo, que ocorreram na maioria dos pacientes.

Eventos relacionados ao erlotinib incluíram rash acneiforme que foi visto em 74,2% dos pacientes, e diarreia foi registrada em 29% dos pacientes. Eventos hematológicos severos foram raros e incluíram neutropenia em 9.7% e trombocitopenia 3.2%, como descrito na Tabela 6.

Eventos adversos grau 4 de qualquer tipo ocorreram em 16 pacientes, e todos os pacientes tiveram pelo menos um evento de grau 3. Um paciente, que tinha diabetes mellitus, morreu devido a sepse no dia 50 do tratamento (sem neutropenia).

Exceto pelo rash acneiforme, dermatite em campo foi único evento adverso que ocorreu em maior frequência do que o esperado (51% grau 3 e 4), o que provavelmente pode ser devido a interação entre a radioterapia e o erlotinib. Apesar da ocorrência destes eventos, apenas 6 pacientes na fase II tiveram interrupções na radioterapia (média de 9 dias) devido a dermatite (3 pcts) e disfagia (3 pcts). O tempo médio para completar a radioterapia em todos pacientes foi de 55 dias.

Tabela 6 - Perfil de eventos adversos com dose diária de erlotinib de 150 mg (N=31)

Evento adverso	Número de eventos adversos				
	Grau				Todos graus (%)
	1	2	3	4	
Náusea	2	10	14	1	27 (87.1)
Vômitos	6	2	9	3	20 (64.5)
Disfagia	6	7	7	4	24 (77.4)
Mucosite	5	11	8	1	25 (80.6)
Xerostomia	5	11	8	1	25 (80.6)
Diarreia	5	3	1	0	9 (29.0)
Dermatite no campo	9	2	12	4	27 (87.1)
Acne	4	11	8	0	23 (74.2)
Insuficiência renal	3	2	1	1	7 (22.6)
Astenia	4	10	7	0	21 (67.7)
Neutropenia	0	1	1	1	3 (9.7)
Trombocitopenia	0	1	0	0	1 (3.2)

4.4 Avaliação de eficácia

Todos os 31 pacientes tratados com doses diárias de erlotinib 150mg foram avaliados para análise de eficácia (intenção de tratamento). As respostas nos 31 pacientes avaliados 6 semanas após término do tratamento é mostrada na Tabela 7. Resposta completa foi vista em 23 pacientes (74.2%, 95% intervalo de confiança 56.8% – 86.3%), nenhum paciente avaliado apresentou progressão de doença durante o tratamento. Trinta e um pacientes tratados com doses diárias de erlotinib 150mg foram avaliados para os objetivos finais tempo dependentes (sobrevida). A média de seguimento desses 31 pacientes foi de 37 meses (30 a 44 meses).

Tabela 7 - Resposta ao tratamento (N=31)

Categoria de resposta	Número	%	(95% intervalo de confiança)
Resposta completa	23	74.2%	(56.8% – 86.3%)
Doença residual resgatada com cirurgia	3	9.6%	(3.4% – 24.9%)
Doença residual Inoperável	4	12.9%	(5.1% – 28.9%)

1 paciente morreu no tratamento

Foi realizada em paralelo uma análise inicialmente não planejada, do volume tumoral radiológico pela TC e comparada à sobrevida livre de doença. Para tal, o volume tumoral foi mensurado através da soma de todos os volumes das áreas tumorais macroscópicas identificadas⁶⁰.

O volume tumoral mediano (mTV) foi de 21cm³ (0.3 a 178), a sobrevida livre de doença mediana (mSLD) em pacientes com volume tumoral maior que a mTV foi 20.4 meses e não atingida em pacientes com volume menor que a mTV,

log-rank 5.9, $p = 0.015$. A redução de volume tumoral pela TC (comparando o exame pré e pós-tratamento) foi 84% (-6 a 100%).

A Figura 1 mostra a sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos pacientes, aos quais a média não foi alcançada até o momento desta avaliação. Aos 36 meses, as proporções estimadas de pacientes que estavam livres de progressão e que estavam vivos eram de 61 e 72%, respectivamente.

Pacientes em risco:

31 26 21 11 1 0

Figura 1A. Sobrevida livre de progressão de todos os pacientes

Figura 1B. Sobrevida global de todos os pacientes

A Figura 2 mostra uma análise exploratória previamente planejada da sobrevida estratificada de acordo com a presença do rash acneiforme. Para esta análise, os pacientes foram agrupados tendo rash (qualquer grau) e ausência de rash (grau 0). Embora haja uma clara separação entre as curvas, a sobrevida global não atingiu a significância estatística (sobrevida em 3 anos de 50 versus 79%) $p=0,06$, devido ao pequeno número de eventos ocorridos (apenas 8).

Pacientes em risco:

-----	23	21	20	19	9	0
-----	8	7	4	2	1	0

Figura 2. Sobrevida global, estratificada pela presença de rash cutâneo

4.5 Cirurgia e seguimento

Três pacientes foram submetidos à cirurgia eletiva imediata (4, 6 e 8 semanas após a radioterapia) devido a doença residual (3 laringectomias com dissecação do pescoço).

Dos 26 pacientes livres de doença após a terapia (23 em resposta completa e 3 após cirurgia imediata), 7 tiveram recorrência primária (3 foram submetidos a

cirurgia de resgate), destes 7 pacientes, 3 apresentavam metástase à distância e 2 evoluíram a óbito por doença.

Os 4 pacientes que apresentaram doença inoperável após o tratamento morreram por progressão de doença, além de 1 paciente que foi a óbito por sepsis durante o tratamento.

Dissecção eletiva de pescoço para pacientes com doença N2 e N3 na apresentação fazia parte do protocolo. Dezesete pacientes tinham doença N2/3 na apresentação, destes, 7 pacientes realizaram dissecção eletiva de pescoço (média de 3 meses após o término da radioterapia). Em 10 pacientes, a cirurgia não foi realizada, as razões incluíram: 5 pacientes por decisão do cirurgião, 4 por apresentarem doença residual considerada inoperável e 1 por morte precoce devido a sepsis.

5 DISCUSSÃO

Os resultados históricos desapontadores da radioterapia isolada em CECCP localmente avançado levaram prontamente os investigadores a testarem novas estratégias de tratamento como a adição da quimioterapia. A metá-análise desses trabalhos mostra significativo benefício de sobrevida em favor da quimioterapia (ganho de 8% em 5 anos) quando esta é dada em concomitância a radioterapia¹³, sendo a cisplatina com radioterapia o tratamento padrão não cirúrgico para CECCP localmente avançado¹⁶⁻¹⁸. Infelizmente as altas taxas de eventos adversos com o tratamento combinado limitaram os estudos com drogas quimioterápicas adicionais.

Estratégias emergentes focaram na incorporação das chamadas terapias alvo-molecular. Nesse contexto, o presente estudo demonstrou que a adição de erlotinib a combinação de radioterapia e cisplatina é segura e promissora em pacientes com CECCP localmente avançado.

Na mesma linha de investigação explorando o bloqueio da via do EGFR, Bonner et al.⁵¹ compararam radioterapia associada a cetuximab, com radioterapia isolada num trabalho controlado randomizado. Eles concluíram que a adição do anticorpo monoclonal cetuximab ofereceu melhora do controle locoregional, sobrevida livre de progressão, e sobrevida global sem aumento de incidência de mucosite severa ou alterações hematológicas. Embora esse trabalho não tenha comparado a combinação cetuximab e radioterapia com o corrente tratamento padrão – quimioradioterapia baseado em platina – a adição do anticorpo monoclonal trouxe um ganho inquestionável.

Em estudo de fase II uni-institucional, Pfister et al.⁵², avaliaram 22 pacientes com CEC localmente avançado de cabeça e pescoço com o regime de cetuximab,

cisplatina, e radioterapia concomitante. Esse estudo foi fechado precocemente atingindo antes do recrutamento planejado, devido a 5 eventos adversos sérios, incluindo duas mortes e três eventos cardíacos maiores, todos os quais tiveram atribuição não clara do cetuximab. Com apenas 16 pacientes avaliáveis para resposta, dois (12,5%) atingiram resposta completa e 13 (81,3%) tiveram resposta parcial. Apesar das complicações mencionadas, um apropriado estudo de fase III está comparando a adição do cetuximab a cisplatina e radioterapia³⁴.

Em contraste ao estudo de Pfister explorando o cetuximab, nossa estratégia utilizando o erlotinib parece adequada e com toxicidade manejável. O objetivo primário do componente fase I desse trabalho foi o de determinar a dose recomendada para o trabalho fase II dessa combinação terapêutica. O escalonamento de dose do erlotinib até o nível padrão do agente isolado (150 mg) não resultou em TDL, permitindo o uso de doses totais do erlotinib em combinação com regime padrão de cisplatina e radioterapia usados em grandes trabalhos de fase III¹⁶⁻¹⁸.

Houve incidência de toxicidade grau 4 em 16 pacientes na fase II, e uma morte relacionada a sepse que foi considerada associada com as co-morbidades do paciente e não com o tratamento, apesar disso, interrupções da radioterapia ou mesmo da quimioterapia foram raros, com grande aderência ao regime de tratamento proposto.

Ao contrário do esperado rash acneiforme ocorrido em mais de 70% dos pacientes, a alta incidência de dermatite severa no campo de radiação (51% grau 3 e 4) foi um evento adverso inesperado e que pode ser atribuído a combinação de erlotinib, cisplatina, e radiação. Nós não recomendamos neste estudo antibióticos profiláticos tópicos ou orais de rotina, o que poderia diminuir estas reações no campo

provavelmente relacionadas a interação entre radiação e acne. Ressaltamos também que a incidência de mucosite severa ocorreu em apenas 9 pacientes (8 grau 3 e apenas 1 grau 4), o que poderia ser atribuído em parte ao uso terapêutico de laser oral em pacientes que desenvolviam mucosite sintomática.

Em estudo de nossa instituição utilizando a mesma combinação em pacientes com tumor de cólo uterino, o aumento de toxicidade cutânea em campo de radiação não foi verificada, o que pode ter relação com a maior incidência de acne na face e pescoço em comparação com regiões da pelve ou as doses maiores de cisplatina aplicadas no atual estudo⁶¹.

Estudos randomizados prévios com drogas anti EGFR combinadas com radioterapia mostraram apenas um pequeno aumento da toxicidade cutânea (23% versus 18%), embora uma publicação recente tenha descrito reações severas cutâneas em 2 pacientes submetidos a tratamento com radioterapia associada a cetuximab^{51,62}.

O componente de fase II do presente estudo encontrou atividade encorajadora para o regime que contém erlotinib, com taxa de resposta completa de 74%. O atual seguimento (media de 37 meses) não permitiu a estimativa da sobrevida livre de progressão e da sobrevida global medianas; mas a taxa de sobrevida livre de progressão e global em 3 anos foram de 61 e 72%, respectivamente. Isto é encorajador, considerando que apenas 30% apresentavam tumor primário na orofaringe, 40% tinham lesões T4 e 20% tinham traqueotomia prévia.

A diferença de taxas de resposta completa entre o nosso estudo e o de Pfister et al.⁵² (74% versus 12.5%) pode ser atribuída as características dos pacientes, mas também pela diferença nos critérios de resposta.

Deve-se ressaltar que, no momento, não há método de escolha universalmente aceito, para avaliação de resposta radiológica após terapia radioterápica, isto ocorre, pelo efeito de reação inflamatória seguida fibrose induzida pela radiação que induz frequentemente a presença de imagens radiológicas residuais que não necessariamente podem ser atribuídas a tumor viável. Em alguns estudos, autores utilizaram critérios clássicos de avaliação de resposta a quimioterapia como o “recist”, em outros, considerou-se como resposta completa aqueles que apresentavam também anormalidades radiológicas pós-radioterapia, lembrando-se ainda que o tempo necessário para esta avaliação possa variar em diversos estudos⁶³.

Sendo assim, esta subjetividade faz com que tenhamos que interpretar com cautela a análise de resposta de diferentes estudos como desfecho significativo após terapia radioterápica.

Em nosso trabalho fase II, nós acessamos a resposta com exames de imagem além da visualização direta por endoscopia e biópsia de todas as alterações suspeitas, além da patologia nos pacientes que foram submetidos à dissecação do pescoço. Se os exames clínicos e endoscópicos não mostrassem a presença de tumor e a biópsia fosse negativa, nós considerávamos os pacientes em resposta completa mesmo na presença de alterações residuais mínimas (menores que 1,5 cm). Diferentemente, no estudo de cetuximab, cisplatina e radioterapia⁵², a resposta completa foi definida como a resolução completa de qualquer evidência radiológica tumoral, explicando pelo menos em parte a baixa taxa de resposta completa neste trabalho. De qualquer modo, a sobrevida global estimada nestes estudos se compara favoravelmente com controles históricos que envolviam quimioterapia e radioterapia sem inibidores do EGFR^{18,64,65}.

Houve também uma grande variabilidade no volume tumoral pré-tratamento, cuja mediana foi de 21 cm³. Nesta análise, tumores de menor volume se relacionaram com maior sobrevida livre de doença, confirmando o impacto do volume tumoral como fator prognóstico em pacientes submetidos a quimio e radioterapia, e confirmando também a heterogeneidade destes pacientes.

A adição do erlotinib é promissora em combinação com quimioterapia na doença avançada⁵⁵. Este estudo é o primeiro de fase II a ser publicado com um inibidor de tirosina quinase do EGFR, cisplatina em doses plenas e radiação no CECCP. O uso potencial do Erlotinib é também interessante por ser sua administração oral e dose contínua durante a radiação. Resultados promissores também foram demonstrados por nosso grupo em tumores de cólo uterino utilizando a mesma combinação⁶¹.

Uma análise planejada no presente estudo mostrou que os pacientes com acne tiveram tendência a superioridade na sobrevida global em comparação com os que não tiveram acne, como previamente demonstrado nos estudos de erlotinib em pacientes com doença avançada. Infelizmente, o pequeno número de eventos e o tamanho da amostra impedem conclusões definitivas a cerca desta análise.

O benefício de se combinar drogas anti-EGFR, quimioterapia e/ou radioterapia é um envolvente assunto em diferentes tipos de tumor. Além disso, taxas de resposta e sobrevida superiores foram demonstradas pelo cetuximab em estudo de fase III quando combinado com a radioterapia. Infelizmente, apesar deste benefício clínico, nós ainda não dispomos de marcadores moleculares preditivos capazes de estratificar pacientes para esses agentes moleculares.

Status de mutação do KRAS (gene intermediário na cascata de ativação da via do EGFR) foi recentemente correlacionado com o resultado de pacientes com câncer coloretal avançado tratados com cetuximab como agente isolado ou em combinação com quimioterapia⁶⁶. O efeito do tratamento do cetuximab em pacientes com KRAS tipo selvagem foi significativamente maior quando comparado com quimioterapia padrão isolada. Pacientes com KRAS mutado não apresentaram benefício no tratamento com cetuximab. Tal fato ocorre, pois, em pacientes com KRAS mutado, este perpetua a ativação da cascata do EGFR independente do bloqueio da via pelo anticorpo, ao contrário do KRAS selvagem. A importância de mutação de KRAS em CECCP ainda não foi estabelecida.

Mutações do EGFR (deleção no exon 19, *missense L858R*) foram os preditores mais importantes de sensibilidade aos inibidores de tirosina quinase nos pacientes com câncer de pulmão, mas ainda não demonstraram sua importância em pacientes com câncer de cabeça e pescoço⁶⁷.

Outros estudos avaliaram cópias aumentadas do gene do EGFR em amostras tumorais e estas aparentemente podem predizer quais pacientes teriam maior predisposição a responder ao erlotinib; também, a diminuição do nível de p-EGFR em biópsias cutâneas durante o tratamento pode representar um marcador potencial de desfecho clínico mais favorável⁶⁸.

Em nosso estudo, coletamos tecido fresco antes e após o tratamento para realizar análise molecular, a presença do KRAS mutado e do número de cópias do EGFR para predizer o benefício do erlotinib. Essas análises farão parte de estudo a ser apresentado no futuro.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, os resultados deste trabalho fase I/II dão suporte à avaliação da adição de erlotinib, a cisplatina e radioterapia em trabalhos randomizados controlados no tratamento de pacientes com CECCP localmente avançado. Essa combinação pode ser usada com segurança e com atividade encorajadora nestes pacientes, mas até o presente momento, esse uso não pode ser recomendado fora de ensaios clínicos.

7 REFERÊNCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:43-66.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Estimativa 2006: incidência de câncer no Brasil.* Rio de Janeiro: INCA; 2005.
3. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, Clayman GL, Fisher SG, Forastiere AA, Harrison LB, Lefebvre JL, Leupold N, List MA, O'Malley BO, Patel S, Posner MR, Schwartz MA, Wolf GT. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3693-704.
4. Brizel DM, Esclamado R. Concurrent chemoradiotherapy for locally advanced, nonmetastatic, squamous carcinoma of the head and neck: consensus, controversy, and conundrum. *J Clin Oncol.* 2006;24(17):2612-7.
5. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Ann Oncol.* 2005;16(Suppl 6):vi7-vi12.
6. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-8.
7. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324(24):1685-90.

8. 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(13):890-9.
9. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, Zorat PL, Cavaniglia G, Sileni VC, Jirillo A, Tomio L, Fila G, Fede A, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(4):265-72.
10. Zorat PL, Paccagnella A, Cavaniglia G, Loreggian L, Gava A, Mione CA, Boldrin F, Marchiori C, Lunghi F, Fede A, Bordin A, Da Mosto MC, Sileni VC, Orlando A, Jirillo A, Tomio L, Pappagallo GL, Ghi MG. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1714-7.
11. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, De Raucourt D, Rhein B, Wibault P, Marandas P, Coche-Dequeant B, Stromboni-Luboinski M, Sancho-Garnier H, Luboinski B. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tete et du Cou (GETTEC). 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(12):1594-8.
12. Jacobs C. Head and neck cancer in 1994: a change in the standard of care. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(4):250-2.
13. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designe 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(9208):949-55.

14. Machtay M, Moughan J, Trotti A, Garden AS, Weber RS, Cooper JS, Swann RS, Ang KK. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: An RTOG analysis [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):5500.
15. Bourhis J, Le Maître A, Pignon J, Ang K, Bernier J, Overgaard J, Tobias J, Saunders M, Adelstein D, O'Sullivan B, MACH-NC MARCH Groups. Impact of age on treatment effect in locally advanced head and neck cancer (HNC): Two individual patient data meta-analyses [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):5501.
16. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, Glisson B, Trotti A, Ridge JA, Chao C, Peters G, Lee DJ, Leaf A, Ensley J, Cooper J; Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2091-8.
17. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, Pajak T, Glisson B, Trotti A, Ridge J, Ensley J, Chao C, Cooper J. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx—Induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiationtherapy [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):5517.
18. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H Jr, Kish JA, Ensley JF, Schuller DE, Forastiere AA. 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(1):92-8.
19. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. 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(1):69-76.

20. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(24):2081-6.
21. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR; Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 1998;338(25):1798-804.
22. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, Thiel HJ, Aydin H, Rohloff R, Wustrow TP, Iro H, Popella C, Schalhorn A. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1318-24.
23. Herchenhorn D, Dias FL. Advances in radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2004;59(1):39-46.
24. Posner MR, Haddad RI, Wirth LJ. The evolution of induction chemotherapy and sequential therapy for locally advanced squamous cell cancer of the head and neck. ASCO 2006 Educational Book. Available from: http://www.asco.org/ASCOv2/Education+&+Training/Educational+Book?&vmview=edbk_detail_view&confID=40&abstractID=346
25. Posner MR. Paradigm shift in the treatment of head and neck cancer: the role of neoadjuvant chemotherapy. *Oncologist.* 2005;10(Suppl 3):11-9.
26. Forastiere AA, Trotti A, Pfister DG, Grandis JR. Head and neck cancer: recent advances and new standards of care. *J Clin Oncol.* 2006;24(17):2603-5.

27. Haddad R, Tishler RB, Norris CM, Mahadevan A, Busse P, Wirth L, Goguen LA, Sullivan CA, Costello R, Case MA, Posner MR. Docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (TPF)-based induction chemotherapy for head and neck cancer and the case for sequential, combined-modality treatment. *Oncologist*. 2003;8(1):35-44.
28. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, Isla D, Vega ME, Marti JL, Lobo F, Pastor P, Valenti V, Belon J, Sanchez MA, Chaib C, Pallares C, Anton A, Cervantes A, Paz-Ares L, Cortes-Funes H; Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(34):8636-45.
29. Remenar E, Van Herpen C, Lluch JG, Stewart S, Gorlia T, Degardin M, Bernier J, Spirlet C, Vermorken JB. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Final analysis of EORTC 24971. ASCO 2006 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S): 5516.
30. Hitt R, Grau J, Lopez-Pousa A, Berrocal A, García-Giron C, Belon J, Sastre J, Martinez-Trufero J, Cortés-Funes H, Cruz-Hernandez J. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy (ICT) with either cisplatin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. crt alone for patients (pts) with unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):5515.
31. Knecht R, Baghi M, Hambek M, Zamboglou N, Tesch H. TPF induction chemotherapy followed by concurrent radiochemotherapy in the first line therapy of advanced carcinomas of the larynx and pharynx (phase IIb trial) [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24:5562.

32. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, Stewart JS, Jelic S, Betka J, Preiss JH, van den Weyngaert D, Awada A, Cupissol D, Kienzer HR, Rey A, Desauois I, Bernier J, Lefebvre JL; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant PF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *N Engl J Med*. 2007;357:1695-704.
33. Calais G, Pointreau Y, Alfonsi M, Pointreau Y, Alfonsi M, Sire C, Tuchaïs C, Tortochaux J, Bourhis J, Guérif S, Garaud P. Randomized phase III trial comparing induction chemotherapy using cisplatin (P) fluorouracil (F) with or without docetaxel (T) for organ preservation in hypopharynx and larynx cancer. Preliminary results of GORTEC 2000-01 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):5506.
34. Posner MR, Hershock D, Le Lann L, Devlin PM, Haddad RI. Randomized phase III trial of TPF versus PF induction chemotherapy followed by CT/RT in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *N Engl J Med*. 2007;357:1705-15.
35. Bernier J, Coens C, Remenar E, Van Herpen C, Lluch JG, Stewart S, Degardin M, Spirlet C, Vermorken JB. Impact on quality of life (QoL) of the addition of docetaxel (T) to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): EORTC study 24971 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2006;24(18S):5522.
36. Adelstein DJ, Leblanc M. Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer? *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2624-8.

37. Herchenhorn D, Dias FL, Small IA, Araújo CM, Ferreira CG, Kligerman J. The impact of previous tracheostomy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx submitted to concurrent chemotherapy and radiation [abstract]. 2007 ASCO Meeting. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):6004.
38. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2666-72.
39. Maurizi M, Scambia G, Benedetti Panici P, Ferrandina G, Almadori G, Paludetti G, De Vincenzo R, Distefano M, Brinchi D, Cadoni G, et al. EGF receptor expression in primary laryngeal cancer: correlation with clinico-pathological features and prognostic significance. *Int J Cancer*. 1992;52:862-6.
40. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, Ramaioli A, Santini J, Schneider M, Demard F, Milano G. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol*. 1993;11:1873-8.
41. Issing WJ, Liebich C, Wustrow TP, Ullrich A. Coexpression of epidermal growth factor receptor and TGF- α and survival in upper aerodigestive tract cancer. *Anticancer Res*. 1996;16:283-8.
42. Wen QH, Miwa T, Yoshizaki T, Nagayama I, Furukawa M, Nishijima H. Prognostic value of EGFR and TGF- α in early laryngeal cancer treated with radiotherapy. *Laryngoscope*. 1996;106:884-8.
43. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, Drenning SD, Tweardy DJ. Levels of TGF- α and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:824-32.
44. Almadori G, Cadoni G, Galli J, Ferrandina G, Scambia G, Exarchakos G, Paludetti G, Ottaviani F. Epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal cancer: an independent prognostic factor of neck node relapse. *Int J Cancer*. 1999;84:188-91.

45. Magne N, Pivot X, Bensadoun RJ, Guardiola E, Poissonnet G, Dassonville O, Francoual M, Formento JL, Demard F, Schneider M, Milano G. The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemo-radiotherapy. *Eur J Cancer*. 2001;37:2169-77.
46. Schmidt-Ullrich RK, Valerie KC, Chan W, McWilliams D. Altered expression of epidermal growth factor receptor and estrogen receptor in MCF-7 cells after single and repeated radiation exposures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;29:813-9.
47. Liang K, Ang KK, Milas L, Hunter N, Fan Z. The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;57:246-54.
48. Reuter CW, Morgan MA, Eckardt A. Targeting EGF-receptor-signalling in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Br J Cancer*. 2007;96:408-16.
49. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2004;22:77-85.
50. Bourhis J, Rivera F, Mesia R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, Humblet Y, Lopez-Pousa A, Hitt R, Vega Villegas ME, Duck L, Rosine D, Amellal N, Schueler A, Harstrick A. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24(18):2866-72.
51. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, Jones CU, Sur R, Raben D, Jassem J, Ove R, Kies MS, Baselga J, Yousoufian H, Amellal N, Rowinsky EK, Ang KK. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 354:567-78, 2006.

52. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, Wolden SL, Lis E, Aliff TB, Zahalsky AJ, Lake S, Needle MN, Shaha AR, Shah JP, Zelefsky MJ. Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, squamous cell head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol.* 2006;24:1072-8.
53. Wu H, Kim J, Cao Q, et al. Combined modality therapy of NCI-H460 human lung cancer using epidermal growth factor receptor inhibition, OSI-774 and ionizing radiation in vitro and in vivo. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:176, 2002. [Abstract 1031].
54. Siu LL, Soulieres D, Chen EX, Pond GR, Chin SF, Francis P, Harvey L, Klein M, Zhang W, Dancey J, Eisenhauer EA, Winquist E; Princess Margaret Hospital Phase II Consortium; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a Princess Margaret Hospital phase II consortium and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2178-83.
55. Kim ES, Kies MS, Glisson BS, et al. Phase II study of erlotinib, docetaxel and cisplatin for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. In: ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol.* 2007;25(18S):6013c.
56. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
57. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;31:1341-6.
58. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. *Principles and practice of radiation oncology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004. p.918-1178.

59. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts PJ. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-247.
60. Kuhnt T, Mueller AC, Haensgen G, Bloching M, Koesling S, Schubert J, Dunst J. Impact of tumor control and presence of visible necrosis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy or radiochemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2005;131:758-64.
61. Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, Erlich F, Camisão C, Fontão K, Lima R, Herchenhorn D, Martins RG, Moralez GM, Small IA, Ferreira CG. et al. Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6324-9.
62. Budach W, Bolke E, Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med*. 2007;357:514-5.
63. Velazquez RA, McGuff HS, Sycamore D, Miller FR. The role of computed tomographic scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:74-7.
64. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1998;338:1798-804.
65. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:2081-6.

66. Kim ES, Kies MS, Glisson BS, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: the CRYSTAL experience. In: ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S):6013c.
67. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, Moiseyenko V, Zaluski J, Folprecht G, Tejpar S, Kisker O, Stroh C, P. Rougier P. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. In: 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings. *J Clin Oncol*. 2008;26(Suppl.):Abstr. 2. Available from: http://www.asco.org/ascov2/Meetings/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=34491
68. Agulnik M, Santos GC, Hedley D, Nicklee T, Dos Reis PP, Ho J, Pond GR, Chen H, Chen S, Shyr Y, Winkquist E, Soulieres D, Chen EX, Squire JA, Marrano P, Kamel-Reid S, Dancey J, Siu LL, Tsao MS. Predictive and pharmacodynamic biomarker studies in tumor and skin tissue samples of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with Erlotinib. *J Clin Oncol*. 2007;25(16):2184-90.

APÊNDICES

Apêndice 1. Estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço**TNM**

		T1	T2	T3	T4
Lábio		Tumor ≤ 2 cm no maior eixo	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm no maior eixo	Tumor > 4cm no maior eixo	Invade estruturas adjacentes (osso cortical, nervo alveolar inferior, assoalho da boca, pele ou face)
Cavidade oral		Tumor ≤ 2cm no maior eixo	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm no maior eixo	Tumor > 4cm no maior eixo	Invade estruturas adjacentes (osso cortical, musculatura extrínseca profunda da língua, seio maxilar e pele). Erosão de osso/dente por primário de gengiva não é suficiente p/ T4.
F A R I N G E (inclui base da língua, palato mole e úvula)	Nasofaringe	Confinado à nasofaringe	Invade tecidos moles da orofaringe e/ou fossa nasal T2a – sem extensão para-faríngea T2b – com extensão para-faríngea	Invade estruturas ósseas e/ou seios paranasais	Extensão intracraniana e/ou envolve nervos cranianos, fossa infratemporal, hipofaringe ou órbita
	Orofaringe	Tumor ≤ 2cm no maior eixo	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm no maior eixo	Tumor > 4 cm no maior eixo	Invade estruturas adjacentes (musculatura pterigoidea, mandíbula, palato duro, musculatura profunda da língua e laringe)
	Hipofaringe	Limitado a um sub-sítio da hipofaringe e ≤ 2cm no maior eixo	Invade mais de um sub-sítio da hipofaringe ou sítio adjacente, ou mede > 2 cm e ≤ 4 cm no maior eixo sem fixação da hemilaringe	Tumor > 4 cm no maior eixo ou com fixação de hemilaringe	Invade estruturas adjacentes (cartilagem (s) cricóide/tireóide, artéria carótida, tecidos moles do pescoço, fáscia/musculatura pré-vertebral, tireóide e/ou esôfago)

continua

Apêndice 1. Estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço *Continuação*

L A R I N G E	Supraglótica	Limitado a um sub-sítio da supraglote com mobilidade normal de cordas vocais	Invade mucosa de mais de um sub-sítio da supraglote ou glote ou região fora da supraglote (mucosa ou base de língua, valécula ou parede medial do seio piriforme), sem fixação de laringe	Limitado à laringe com fixação de corda vocal e/ou invade algum (s) dos seguintes: área pós-cricóide, tecidos pré-epiglóticos	Invade através da cartilagem tireóide e/ou se invade tecidos moles do pescoço, tireóide e/ou esôfago
	Glote	Limitado à corda (s) vocal (is) com mobilidade normal (pode envolver comissura anterior ou posterior) T1a – uma corda vocal T1b – ambas cordas vocais	Invade supraglote e/ou subglote, e/ou com alteração de mobilidade de corda vocal	Limitado à laringe com fixação de corda vocal	Invade através da cartilagem tireóide e/ou outros tecidos além da laringe (traquéia, tecidos moles do pescoço, tireóide e faringe)
	Subglótica	Limitado à subglote	Invade corda vocal com ou sem alteração de mobilidade	Limitado à laringe com fixação de corda vocal	Invade através da cartilagem cricóide ou tireóide e/ou outros tecidos além da laringe (traquéia, tecidos moles do pescoço, tireóide e esôfago)

continua

Apêndice 1. Estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço *Continuação*

		T1	T2	T3	T4
Seios paranasais	Seio maxilar	Limitado à mucosa antral sem erosão ou destruição óssea	Erosão ou destruição óssea, exceto parede posterior do antro, incluindo extensão para palato duro e/ou meato nasal médio	Invade: osso da parede posterior do seio maxilar, tecido subcutâneo, pele da bochecha, assoalho ou parede medial da órbita, fossa infra-temporal, seio etmóide, placa pterigóide	Invade órbita além do assoalho ou parede medial atingindo: [ápice da órbita, placa cribiforme, base do crânio, nasofaringe, esfenóide, seio frontal
	Seio etmoidal	Confinado ao etmóide com ou sem erosão óssea	Extensão à cavidade nasal	Extensão à órbita anterior e/ou seio maxilar	Extensão intracraniana e/ou orbitária incluindo ápice, envolvendo o esfenóide, e/ou seio frontal, e/ou pele do nariz externo
Glândulas salivares maiores (paratireóide, submandibular e sublingual)		Tumor ≤2cm no maior eixo sem extensão extraparenonimal	Tumor >2cm e ≤4cm no maior eixo sem extensão extraparenonimal	Tumor >4cm e ≤6cm no maior eixo e/ou com extensão extraparenonimal sem envolvimento de nervo facial	Tumor >6cm no maior eixo, e/ou invasão de base de crânio, ou nervo facial

continua

Apêndice 1. Estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço *Continuação*

Todos os sítios exceto nasofaringe		Nasofaringe
N0	Sem metástase para linfonodos regionais	Sem metástase para linfonodos regionais
N1	Metástase em um único linfonodo regional ipsilateral ≤ 3 cm no maior eixo	Metástase em linfonodo(s) unilateral, ≤ 6 cm no maior eixo, acima da fossa supraclavicular
N2	N2a Metástase em linfonodo único ipsilateral > 3 cm e ≤ 6 cm no maior eixo N2b Metástase em múltiplos linfonodos ipsilaterais, nenhum > 6 cm no maior eixo N2c Metástase em linfonodo(s) bilaterais ou contralateral(is), nenhum > 6 cm no maior eixo	Metástase em linfonodos bilaterais, ≤ 6 cm no maior eixo, acima da fossa supraclavicular
N3	Metástase em linfonodo regional > 6 cm no maior eixo	N3a Metástase em linfonodo(s) > 6 cm no maior eixo N3b Extensão à fossa supraclavicular

Lábio, cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe			
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1-3	N1	M0
IVA	T4	N0-1	M0
	qqT	N2	M0
IVB	qqT	N3	M0
IVC	qqT	qqN	M1

Apêndice 2: Critérios de avaliação de toxicidade

Tabela de toxicidade segundo os critérios do CTC versão 3

	TOXICITY	- 0 -	- 1 -	- 2 -	- 3 -	- 4 -
Blood/ Bone Marrow	WBC	≥ 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
	Platelets	WNL	75.0 - normal	50.0 - 74.9	25.0 - 49.9	<25.0
	Hemoglobin	WNL	10.0 - normal	8.0 - 10.0	6.5 - 7.9	<6.5
	Granulocytes/ Bands	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.2	0.5 - 0.9	<0.5
	Lymphocytes	≥ 2.0	1.5 - 1.9	1.0 - 1.2	0.5 - 0.9	<0.5
	Hemorrhage (Clinical)	None	Mild, no transfusion	Gross, 1-2 units transfusion per episode	Gross, 3-4 units transfusion per episode	Massive, 3-4 units transfusion per episode
	Infection	None	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening
Gastro- intestinal	Nausea	None	Able to eat/ reasonable intake	Intake significantly decreased but can eat	No significant intake	-----
	Vomiting	None	1 episode in 24 hours	2-5 episodes in 24 hours	6-10 episodes in 24 hours	>10 episodes in 24 hours or requiring parenteral support
	Diarrhea	None	Increase of 2-3 stools per day over pre-Rx	Increase of 4-6 stools/day, or nocturnal stools, or moderate cramping	Increase of 7-9 stools/day or incontinence or severe cramping	Increase of ≥ 10 stools/day or grossly bloody diarrhea, or need for parenteral support
	Stomatitis	None	Painless ulcers, erythema or mild soreness	Painful erythema, edema or ulcers but can eat	Painful erythema, edema or ulcers and cannot eat	Requires parenteral or enteral support
Liver	Bilirubin	WNL	-----	$<1.5 \times N$	1.5 - 3.0 $\times N$	$>3.0 \times N$

Apêndices

	Transaminase (SGOT, SGPT)	WNL	$\leq 2.5 \times N$	2.6 - 5.0 X N	5.1 - 20.0 X N	$>20.0 \times N$
	Alkaline Phosphatase or S-nucleotidase	WNL	$\leq 2.5 \times N$	2.6 - 5.0 X N	5.1 - 20.0 X N	$>20.0 \times N$
	Liver/clinical	No change from baseline	-----	-----	Precoma	Hepatic coma
Kidney/bladder	Creatinine	WNL	$<1.5 \times N$	1.5 - 3.0 X N	3.1 - 6.0 X N	$>6.0 \times N$
	Proteinuria	No change	1 + or $< 0.3 \text{ g\%}$ or $<3 \text{ g/l}$	2 - 3+ or $0.3 - 1.0 \text{ g\%}$ or $3 - 10 \text{ g/l}$	4+ or $>1.0 \text{ g\%}$ or $>10 \text{ g/l}$	Nephrotic syndrome
	Hematuria	Negative	Micro only	Gross/no clots	Gross + clots	Requires transfusion
	Alopecia	No loss	Mild hair loss	Pronounced or total hair loss	-----	-----
	Pulmonary	None or no change	Asymptomatic with abnormality in PFTUs	Dyspnea on significant exertion	Dyspnea at normal level of activity	Dyspnea at rest
Heart	Cardiac dysrhythmias	None	Asymptomatic/ transient/ requiring no therapy	Recurrent or persistent/ no therapy required	Requires treatment	Requires monitoring or hypotension or ventricular tachycardia or fibrillation
	Cardiac function	None	Asymptomatic/ decline of resting ejection fraction by $<20\%$ of baseline value	Asymptomatic/ decline of resting ejection fraction by $>20\%$ of baseline value	Mild CHF, responsive to therapy	Severe or refractory CHF
	Cardiac/ ischemia	None	Non-specific T-wave flattening	Asymptomatic/ST and T wave changes suggesting ischemia	Angina without evidence for infarction	Acute myocardial infarction
	Cardiac/pericardial	None	Asymptomatic effusion/ no intervention required	Pericarditis (rub, chest pain, ECG changes)	Symptomatic effusion: drainage required	Tamponade/ drainage urgently required

Apêndices

Blood Pressure	Hypertension	None or no change	Asymptomatic/ transient increase by >20 mm Hg (d) or to >150/100 if previously WNL/ No treatment required	Recurrent or persistent increase by >20 mm Hg (D) or to >150/100 if previously WNL/ No treatment required	Requires therapy	Hypertensive crisis
	Hypotension	None or no change	Changes requiring no therapy/ including transient orthostatic hypotension	Requires fluid replacement or other therapy but not hospitalization	Requires therapy and hospitalization/ resolves within 48 hours of stopping the agent	Requires therapy and hospitalization for >48 hrs after stopping the agent
Neurologic	Neurological/ sensory	None or no change	Mild paresthesias/ loss of deep tendon reflexes	Mild or moderate objective sensory loss/ moderate paresthesias	Severe objective sensory loss or paresthesias that interfere with function	-----
	Neurological/ motor	None or no change	Subjective weakness/ no objective findings	Mild objective weakness without significant impairment of function	Objective weakness with impairment of function	Paralysis
	Neurological/ cortical	None	Mild somnolence or agitation	Moderate somnolence or agitation	Severe somnolence, agitation, confusion, disorientation or hallucinations	Coma, seizures, toxic paralysis
	Neurological/ cerebellar	None	Slight incoordination/ dysdiadokinesis	Intention tremor, dysmetria, slurred speech, nystagmus	Locomotor ataxia	Cerebellar necrosis
	Neurological/ mood	No change	Mild anxiety or depression	Moderate anxiety or depression	Severe anxiety or depression	Suicidal ideation
	Neurological/ headache	None	Mild	Moderate or severe but transient	Unrelenting and severe	-----
	Neurological/ constipation	None or no change	Mild	Moderate	Severe	Ileus >96 hours
	Neurological/ hearing	None or no change	Asymptomatic/ hearing loss on audiometry only	Tinnitus	Hearing loss interfering with function but correctable with hearing aid	Deafness not correctable
	Neurological/ vision	None or no change	-----	-----	Symptomatic subtotal loss of vision	Blindness
	Skin	None or no change	Scattered macular or papular eruption or erythema that is	Scattered macular or papular eruption or erythema with	Generalized symptomatic macular,	Exfoliative dermatitis or

Apêndices

		change	asymptomatic	pruritis or other associated symptoms	papular, or vesicular eruption	ulcerating dermatitis
	Allergy	None	Transient rash/drug fever <38°C, 100.4°F	Urticaria, drug fever = 38°C, 100.4°F/ mild bronchospasm	Serum sickness, bronchospasm, requiring parenteral medicationg	Anaphylaxis
	Fever in absence of infection	None	37.1 - 38.0°C, 98.7 - 100.4°F	38.1 - 40.0°C, 100.5 - 104.0°F	>40.0°C/>104.0°F for less than 24 hours	>40.0°C/104.0°F for more than 24 hrs or fever accompanied by hypertension
	Local	None	Pain	Pain and swelling with inflammation or phlebitis	Ulceration	Plastic surgery indicated
	Weight gain/loss	<5.0%	5.0 - 9.9%	10.0 - 19.9%	>=20.0%	-----
Metabolic	Hyperglycemia	<116	116-160	161-250	251 - 500	>500 or ketoacidosis
	Hypoglycemia	>64	55-64	40-54	30-39	<30
	Amylase	WNL	<1.5 X N	1.5 - 2.0 X N	2.1 - 5.0 X N	>5.1 X N
	Hypercalcemia	<10.6	10.6 - 11.5	11.6 - 12.5	12.6 - 13.5	>=13.5
	Hypocalcemia	>8.4	8.4 - 7.8	7.7 - 7.0	6.9 - 6.1	<=6.0
	Hypomagnesemia	>1.4	1.4 - 1.2	1.1 - 0.9	0.8 - 0.6	<=0.5
Coagulation	Fibrinogen	WNL	0.99 - 0.75 X N	0.74 - 0.50 X N	0.49 - 0.25 X N	<=0.24 X N
	Prothrombin time	WNL	1.01 - 1.25 X N	1.26 - 1.50	1.51 - 2.00 X N	>=2.00 X N
	Partial thromboplastin time	WNL	1.01 - 1.66 X N	1.67 - 2.33 X N	2.34 - 3.00 X N	>3.00 X N

RTOG Acute Radiation Morbidity Scoring Criteria

		[1]	[2]	[3]	[4]
Skin	baseline	Follicular, faint or dull erythema/ epilation/dry desquamation/ decreased sweating	Tender or bright erythema, patchy moist desquamation/ moderate edema	Confluent, moist desquamation other than skin folds, pitting edema	Ulceration, hemorrhage, necrosis
Mucous membrane	baseline	Injection/ may experience mild pain not requiring analgesic	Patchy mucositis which may produce an inflammatory serosanguinitis discharge/ may experience moderate pain requiring analgesia	Confluent fibrinous mucositis/ may include severe pain requiring narcotic	Ulceration, hemorrhage or necrosis
Eye	No change	Mild conjunctivitis with or without scleral injection/ increased tearing	Moderate conjunctivitis with or without keratitis requiring steroids &/or antibiotics/ dry eye requiring artificial tears/ iritis with photophobia	Severe keratitis with corneal ulceration/ objective decrease in visual acuity or in visual fields/ acute glaucoma/ panophthalmitis	Loss of vision (unilateral or bilateral)
Ear	No change over baseline	Mild external otitis with erythema, pruritis, secondary to dry desquamation not requiring medication. Audiogram unchanged from baseline	Moderate external otitis requiring topical medication/ serious otitis medius/ hypoacusis on testing only	Severe external otitis with discharge or moist desquamation/ symptomatic hypoacusis/tinnitus, not drug related	Deafness
Salivary gland	No change over baseline	Mild mouth dryness/ slightly thickened saliva/ may have slightly altered taste such as metallic taste/ these changes not reflected in alteration in baseline feeding behavior, such as increased use of liquids with meals	Moderate to complete dryness/ thick, sticky saliva/ markedly altered taste	-----	Acute salivary gland necrosis
Pharynx & esophagus	No change over baseline	Mild dysphagia or odynophagia/ may require topical anesthetic or non-narcotic analgesics/ may require soft diet	Moderate dysphagia or odynophagia/ may require narcotic analgesics/ may require puree or liquid diet	Severe dysphagia or odynophagia with dehydration or weight loss(>15% from pre-treatment baseline) requiring N-G feeding tube, I.V. fluids or hyperalimentation	Complete obstruction, ulceration, perforation, fistula

Larynx	No change over baseline	Mild or intermittent hoarseness/cough not requiring antitussive/ erythema of mucosa	Persistent hoarseness but able to vocalize/ referred ear pain, sore throat, patchy fibrinous exudate or mild arytenoid edema not requiring narcotic/ cough requiring antitussive	Whispered speech, throat pain or referred ear pain requiring narcotic/ confluent fibrinous exudate, marked arytenoid edema	Marked dyspnea, stridor or hemoptysis with tracheostomy or intubation necessary
Upper G.I.	No change	Anorexia with <=5% weight loss from pretreatment baseline/ nausea not requiring antiemetics/ abdominal discomfort not requiring parasympatholytic drugs or analgesics	Anorexia with <=15% weight loss from pretreatment baseline/nausea &/ or vomiting requiring antiemetics/ abdominal pain requiring analgesics	Anorexia with >15% weight loss from pretreatment baseline or requiring N-G tube or parenteral support. Nausea &/or vomiting requiring tube or parenteral support/abdominal pain, severe despite medication/hematemesis or melena/ abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Ileus, subacute or acute obstruction, perforation, GI bleeding requiring transfusion/abdominal pain requiring tube decompression or bowel diversion
Lower G.I. Including pelvis	No change	Increased frequency or change in quality of bowel habits not requiring medication/ rectal discomfort not requiring analgesics	Diarrhea requiring parasympatholytic drugs (e.g., Lomotil)/ mucous discharge not necessitating sanitary pads/ rectal or abdominal pain requiring analgesics	Diarrhea requiring parenteral support/ severe mucous or blood discharge necessitating sanitary pads/abdominal distention (flat plate radiograph demonstrates distended bowel loops)	Acute or subacute obstruction, fistula or perforation; GI bleeding requiring transfusion; abdominal pain or tenesmus requiring tube decompression or bowel diversion
Lung	No change	Mild symptoms of dry cough or dyspnea on exertion	Persistent cough requiring narcotic, antitussive agents/ dyspnea with minimal effort but not at rest	Severe cough unresponsive to narcotic antitussive agent or dyspnea at rest/ clinical or radiologic evidence of acute pneumonitis/ intermittent oxygen or steroids may be required	Severe respiratory insufficiency/ continuous oxygen or assisted ventilation
Genitourinary	No change	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/ dysuria, urgency not requiring medication	Frequency of urination or nocturia which is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (e.g., Pyridium)	Frequency with urgency and nocturia hourly or more frequently/ dysuria, pelvic pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic/gross hematuria with/ without clot passage	Hematuria requiring transfusion/ acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration or necrosis
Heart	No change over baseline	Asymptomatic but objective evidence of EKG changes or pericardial abnormalities without evidence of other heart disease	Symptomatic with EKG changes and radiologic findings of congestive heart failure or pericardial disease/ no specific treatment required	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease responding to therapy	Congestive heart failure, angina pectoris, pericardial disease, arrhythmias not responsive to non-surgical measures

Apêndices

CNS	No change	Fully functional status (i.e., able to work) with minor neurologic findings, no medication needed	Neurologic findings present sufficient to require home case/ nursing assistance may be required/ medications including steroids/anti-seizure agents may be required	Neurologic findings requiring hospitalization for initial management	Serious neurologic impairment which includes paralysis, coma or seizures >3 per week despite medication/hospitalization required
Hematologic WBC (X 1000)	>=4.0	3.0 - <4.0	2.0 - <3.0	1.0 - <2.0	<1.0
Platelets (X 1000)	>100	75 - <100	50 - <=75	25 - <50	<25 or spontaneous bleeding
Neutrophils	>=1.9	1.5 - <1.9	1.0 - <1.5	0.5 - <=1.0	<=0.5 or sepsis
Hemoglobin (GM %)	>11	11-9.5	<9.5 - 7.5	<7.5 - 5.0	-----
Hematocrit (%)	>=32	28 - <32	<=28	Packed cell transfusion required	-----
<p>GUIDELINES: The acute morbidity criteria are used to score/grade toxicity from radiation therapy. The criteria are relevant from day 1, the commencement of therapy, through day 90. Thereafter, the EORTC/RTOG Criteria of Late Effects are to be utilized.</p> <p>The evaluator must attempt to discriminate between disease- and treatment-related signs and symptoms.</p> <p>An accurate baseline evaluation prior to commencement of therapy is necessary.</p> <p>All toxicities Grade 3, 4 or 5* must be verified by the Principal Investigator.</p> <p>* ANY TOXICITY WHICH CAUSED DEATH IS GRADED 5.</p>					

RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema

Organ tissue	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	5
Skin	None	Slight atrophy Pigmentation change Some hair loss	Patch atrophy; Moderate telangiectasia; Total hair loss	Marked atrophy; Gross telangiectasia	Ulceration	D E A T H
Subcutaneous tissue	None	Slight induration (fibrosia) and loss of subcutaneous fat	Moderate fibrosis but asymptomatic Slight field contracture <10% linear reduction	Severe induration and loss of subcutaneous tissue Field contracture >10% linear measurement	Necrosis	D I R E C T L Y
Mucous membrane	None	Slight atrophy and dryness	Moderate atrophy and telangiectasia Little mucous	Marked atrophy with complete dryness Severe telangiectasia	Ulceration	R E L A T E D
Salivary glands	None	Slight dryness of mouth Good response on stimulation	Moderate dryness of mouth Poor response on stimulation	Complete dryness of mouth No response on stimulation	Fibrosis	T O R A D I A T I O N
Spinal cord	None	Mild L'Hermitte's syndrome	Severe L'Hermitte's syndrome	Objective neurological findings at or below cord level treated	Mono, para quadraplegia	
Brain	None	Mild headache Slight lethargy	Moderate headache Great lethargy	Severe headaches Severe CNS dysfunction (partial loss of power or dyskinesia)	Seizures or paralysis Coma	
Eye	None	Asymptomatic cataract Minor corneal ulceration or keratitis	Symptomatic cataract Moderate corneal ulceration Minor retinopathy or glaucoma	Severe keratitis Severe retinopathy or detachment Severe glaucoma	Panophthalmitis/ Blindness	
Larynx	None	Hoarseness Slight arytenoid edema	Moderate arytenoid edema Chondritis	Severe edema Severe chondritis	Necrosis	

Apêndices

	Lung	None	Asymptomatic or mild symptoms (dry cough) Slight radiographic appearances	Moderate symptomatic fibrosis or pneumonitis (severe cough) Low grade fever Patchy radiographic appearances	Severe symptomatic fibrosis or pneumonitis Dense radiographic changes	Severe respiratory insufficiency/ Continuous O ₂ / Assisted ventilation
	Heart	None	Asymptomatic or mild symptoms Transient T wave inversion & ST changes Sinus tachycardia >110 (at rest)	Moderate angina on effort Mild pericarditis Normal heart size Persistent abnormal T wave and ST changes Low ORS	Severe angina Pericardial effusion Constrictive pericarditis Moderate heart failure Cardiac enlargement EKG abnormalities	Tamponade/ Severe heart failure/ Severe constrictive pericarditis
	Esophagus	None	Mild fibrosis Slight difficulty in swallowing solids No pain on swallowing	Unable to take solid food normally Swallowing semi-solid food Dilatation may be indicated	Severe fibrosis Able to swallow only liquids May have pain on swallowing Dilation required	Necrosis/ Perforation Fistula
	Small/large intestine	None	Mild diarrhea Mild cramping Bowel movement 5 times daily Slight rectal discharge or bleeding	Moderate diarrhea and colic Bowel movement >5 times daily Excessive rectal mucus or intermittent bleeding	Obstruction or bleeding requiring surgery	Necrosis/ Perforation Fistula
	Liver	None	Mild lassitude Nausea, dyspepsia Slightly abnormal liver function	Moderate symptoms Some abnormal liver function tests Serum albumin normal	Disabling hepatic insufficiency Liver function tests grossly abnormal Low albumin Edema or ascites	Necrosis/ Hepatic coma or encephalopathy
	Kidney	None	Transient albuminuria No hypertension Mild impairment of renal function Urea 25-35 mg% Creatinine 1.5-2.0 mg% Creatinine clearance >75%	Persistent moderate albuminuria (2+) Mild hypertension No related anemia Moderate impairment of renal function Urea>36-60 mg% Creatinine clearance (50-74%)	Severe albuminuria Severe hypertension Persistent anemia (<10g%) Severe renal failure Urea >60 mg% Creatinine >4.0 mg% Creatinine clearance <50%	Malignant hypertension Uremic coma/Urea >100%
	Bladder	None	Slight epithelial atrophy Minor telangiectasia (microscopic hematuria)	Moderate frequency Generalized telangiectasia Intermittent macroscopic hematuria	Severe frequency and dysuria Severe generalized telangiectasia (often with petechiae) Frequent hematuria Reduction in bladder capacity (<150 cc)	Necrosis/ Contracted bladder (capacity <100 cc) Severe hemorrhagic cystitis

L
A
T
E

E
F
F
E
C
T
S

Apêndices

Bone	None	Asymptomatic No growth retardation Reduced bone density	Moderate pain or tenderness Growth retardation Irregular bone sclerosis	Severe pain or tenderness Complete arrest of bone growth Dense bone sclerosis	Necrosis/ Spontaneous fracture
Joint	None	Mild joint stiffness Slight limitation of movement	Moderate stiffness Intermittent or moderate joint pain Moderate limitation of movement	Severe joint stiffness Pain with severe limitation of movement	Necrosis/ Complete fixation

Apêndice 3: TARCEVA (CLORIDRATO DE ERLOTINIBE)

Fonte: www.roche.com.br

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome do produto: Tarceva

Nome genérico: cloridrato de erlotinibe

Forma farmacêutica, via de administração e apresentação

Comprimidos revestidos. Uso oral. Caixa com 30 comprimidos.

USO ADULTO

Composição

Cada comprimido revestido de 25 mg contém:

erlotinibe (equivalente a 27,32 mg cloridrato de erlotinibe)25 mg

Cada comprimido revestido de 100 mg contém:

erlotinibe (equivalente a 109,29 mg de cloridrato de erlotinibe) 100 mg

Cada comprimido revestido de 150 mg contém:

erlotinibe (equivalente a 163,93 mg de cloridrato de erlotinibe) 150 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, glicolato sódico de

amido, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio. Revestimento:

hidroxipropilcelulose, dióxido de titânio, polietilenoglicol, hidroxipropilmetilcelulose

1. AÇÃO DO MEDICAMENTO

O erlotinibe potencialmente inibe a fosforilação intracelular de HER1/EGFR. O HER1/EGFR é expresso na superfície celular de células normais e de células cancerosas. Nos modelos não-clínicos, a inibição da fosforilação do EGFR resulta em morte celular.

2. INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

Tarceva (cloridrato de erlotinibe) está indicado para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão, do tipo não-pequenas células, localmente avançado ou metastático, após a falha de pelo menos um esquema quimioterápico prévio.

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

O erlotinibe potencialmente inibe a fosforilação intracelular de HER1/EGFR. HER1/EGFR é expresso na superfície celular de células normais e de células cancerosas. Nos modelos não-clínicos, a inibição da fosforilação do EGFR resulta em morte celular.

Farmacocinética

Absorção

O erlotinibe oral é bem absorvido e tem uma fase de absorção ampliada, com média de níveis plasmáticos máximos ocorrendo 4 horas depois da administração oral. Um estudo em voluntários saudáveis normais forneceu uma estimativa de biodisponibilidade de 59%. A exposição após uma dose oral pode ser aumentada pelo alimento.

Depois da absorção, o erlotinibe é altamente ligado ao sangue, com aproximadamente 95% ligado aos componentes do sangue, principalmente a proteínas plasmáticas (isto é, albumina e alfa-1 glicoproteína ácida [AAG]), com uma fração livre de aproximadamente 5%.

Distribuição

O erlotinibe tem um volume médio aparente de distribuição de 232 litros e se distribui para o tecido tumoral no homem. Em um estudo de 4 pacientes (3 com câncer de pulmão não-pequenas células [CPNPC] e 1 com câncer de laringe) recebendo 150 mg de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** por via oral por dia, amostras de tumor de excisões cirúrgicas, no dia 9 de tratamento, revelaram concentrações tumorais de erlotinibe em média de 1.185 ng/g de tecido. Isto corresponde a uma média geral de 63% do estado de equilíbrio observado em concentrações plasmáticas máximas. Os principais metabólitos ativos estavam presentes no tumor em concentrações médias de 160 ng/g de tecido, o que correspondeu a uma média total de 113% das concentrações plasmáticas máximas em estado de equilíbrio. Os estudos de distribuição nos tecidos usando autorradiografia corporal total, após a administração oral de erlotinibe marcado com [14C] em camundongos nus atímicos, com enxertos de tumor HN5, mostraram distribuição tecidual rápida e extensa, com concentrações máximas de droga marcada radiativamente (aproximadamente 73% da concentração no plasma) observada em 1 hora.

Metabolismo

O erlotinibe é metabolizado no fígado pelos citocromos hepáticos no homem, principalmente CYP3A4 e em menor extensão por CYP1A2 e a isoforma pulmonar CYP1A1. Estudos *in vitro* indicam que aproximadamente 80 a 95% do metabolismo do erlotinibe é realizado através da enzima CYP3A4. Existem três principais vias metabólicas identificadas: 1) O-desmetilação de uma cadeia lateral ou ambas, seguida por oxidação para ácidos carboxílicos; 2) oxidação da molécula acetileno seguida por hidrólise em ácido aril carboxílico e 3) hidroxilação aromática da molécula fenil-acetileno. Os metabólitos primários do erlotinibe produzidos por O-desmetilação de cada cadeia lateral apresentam potência comparável à do erlotinibe em ensaios pré-clínicos *in vitro* e modelos tumorais *in vivo*. Eles estão presentes no plasma em níveis < 10% de erlotinibe e apresentam farmacocinética semelhante à do erlotinibe.

Eliminação

Os metabólitos e traços de erlotinibe são excretados predominantemente através das fezes (> 90%), com a eliminação renal responsável por apenas uma pequena quantidade de uma dose oral.

Clearance:

Uma análise farmacocinética populacional em 591 pacientes recebendo agente único **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** mostrou um *clearance* aparente médio de 4,47 L/hora com meia-vida mediana de 36,2 horas. Portanto, seria esperado que o tempo até atingir a concentração plasmática em estado de equilíbrio ocorresse em aproximadamente 7 a 8 dias. Não foram observadas relações significativas entre o *clearance* aparente previsto e idade, peso, sexo e etnia do paciente.

Fatores do paciente, que se correlacionam com a farmacocinética do erlotinibe, são bilirrubina total sérica, concentrações de AAG e tabagismo atual. Concentrações séricas aumentadas de bilirrubinas totais e concentrações de AAG foram associadas com *clearance* mais lento de erlotinibe. Tabagistas apresentaram *clearance* mais rápido de erlotinibe.

Exposição:

Depois de uma dose oral de 150 mg de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**, em estado de equilíbrio, o tempo mediano até atingir concentrações plasmáticas máximas é de aproximadamente 4,0 horas, com mediana de concentrações plasmáticas máximas atingidas de 1.995 ng/mL. Antes da dose seguinte em 24 horas, a mediana de concentrações plasmáticas mínimas foi de 1.238 ng/mL. A AUC mediana atingida durante o intervalo de administração em estado de equilíbrio foi de 41.300 ng.h/mL.

Farmacocinética em populações especiais

Não houve nenhum estudo específico em pacientes de faixa etária pediátrica ou em idosos.

Insuficiência hepática: O erlotinibe é eliminado principalmente pelo fígado; no entanto, não existem dados atualmente disponíveis em relação à influência de metástases hepáticas e/ou disfunção hepática sobre a farmacocinética do erlotinibe.

Insuficiência renal: O erlotinibe e seus metabólitos não são significativamente excretados pelos rins, porque menos de 9% de uma dose única é excretada na urina. Nenhum estudo clínico foi conduzido em pacientes com função renal comprometida.

Segurança pré-clínica

Os efeitos da administração crônica observados em pelo menos uma espécie animal ou em pelo menos um estudo, incluíram efeitos sobre córnea (atrofia, ulceração), pele (degeneração folicular e inflamação, hiperemia e alopecia), ovário (atrofia), fígado (necrose hepática), rins (necrose papilar renal e dilatação tubular) e trato gastrointestinal (esvaziamento gástrico retardado e diarreia). Os parâmetros hematimétricos (eritrocitários) foram reduzidos e os leucócitos, principalmente os neutrófilos, ficaram aumentados. Houve elevações de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e bilirrubinas relacionadas ao tratamento.

Dados de exames de toxicologia reprodutiva em ratos e coelhos indicam que, depois da exposição ao erlotinibe em doses próximas à DMT e/ou doses tóxicas para a mãe, existe embriotoxicidade, mas não houve nenhuma evidência de comprometimento de fertilidade, teratogenicidade ou anormalidade física pré ou pós-natal ou de desenvolvimento comportamental. A toxicidade materna em ratos e coelhos nesses estudos ocorreu em níveis de exposição plasmática semelhantes às que ocorrem no homem depois de uma dose de 150 mg de erlotinibe.

Estudos *in vitro* de erlotinibe mostraram inibição de canais hERG em concentrações pelo menos 20 vezes maiores do que a concentração de droga livre no homem em doses terapêuticas. Estudos em cães não mostraram prolongamento de QT. Uma revisão centralizada sistemática de dados de ECG de 152 indivíduos de sete estudos com voluntários saudáveis não mostrou nenhuma evidência de prolongamento de QT e estudos clínicos não encontraram nenhuma evidência de arritmias associadas a prolongamento de QT.

3. RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

Tarceva (cloridrato de erlotinibe) está contra-indicado em pacientes com hipersensibilidade severa ao erlotinibe ou a qualquer componente da fórmula do produto.

Advertências e Precauções

Tarceva (cloridrato de erlotinibe) tem potencial para interações entre drogas clinicamente significativas (veja Interações Medicamentosas).

Doença Pulmonar Intersticial: Em pacientes que desenvolvem início agudo de novos sintomas pulmonares inexplicados ou progressivos, como dispnéia (falta de ar), tosse e febre, o tratamento com **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser interrompido e deve-se aguardar avaliação diagnóstica. Em caso de diagnóstico de Doença

Pulmonar Intersticial (DPI), **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser interrompido e iniciado tratamento apropriado se necessário (veja seção Reações Adversas).

Diarréia: Em caso de diarréia severa ou persistente, náusea, anorexia ou vômitos associados à desidratação, a terapia com **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser interrompida e as medidas apropriadas devem ser instituídas para tratar a desidratação (veja seção Reações Adversas).

Este medicamento não foi testado em pacientes com metástases cerebrais sintomáticas, e portanto sua eficácia é desconhecida neste grupo de pacientes.

A resposta ao tratamento foi ainda superior em alguns grupos de pacientes: asiáticos, mulheres, pacientes com tumores do tipo adenocarcinoma e pessoas que nunca fumaram previamente.

Interações medicamentosas

Erlotinibe é metabolizado, no homem, através dos citocromos hepáticos, principalmente CYP3A4 e, em menor extensão, CYP1A2 e a isoforma pulmonar CYP1A1. Potenciais interações podem ocorrer com drogas que são metabolizadas por ou são inibidores ou indutores dessas enzimas.

Deve-se ter cuidado ao administrar **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** com inibidores potentes de CYP3A4. Nessas situações, a dose de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** deve ser reduzida se for observada toxicidade.

Indutores potentes de atividade de CYP3A4 aumentam o metabolismo de erlotinibe e reduzem significativamente as concentrações plasmáticas de erlotinibe. Tratamentos alternativos, sem atividade indutora potente de CYP3A4, devem ser considerados quando possível.

Pacientes em uso de varfarina ou outros anticoagulantes derivados de cumarina devem ser monitorizados regularmente em relação a alterações no tempo de protrombina ou Razão Normalizada Internacional (INR).

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Gravidez e lactação

Categoria de Gestação C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Gestação: O potencial risco para o homem é ignorado. Mulheres com possibilidade de gravidez devem ser alertadas para evitar a gravidez enquanto usam **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**. Métodos contraceptivos adequados devem ser usados durante a terapia e durante pelo menos 2 semanas depois de completar a terapia. O

tratamento deve ser mantido em gestantes se o potencial benefício para a mãe superar o risco para o feto.

Lactação: Não se sabe se o erlotinibe é excretado no leite humano. Assim, as mulheres devem ser orientadas a interromper o aleitamento materno durante o tratamento com **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**.

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. REAÇÕES ADVERSAS

Distúrbios Gastrointestinais

Casos de sangramento gastrointestinal foram relatados em estudos clínicos, alguns associados com administração concomitante de varfarina (Veja também seção Interação Medicamentosa) e alguns com AINHS concomitantes.

Distúrbios Hepatobiliares

Alterações de provas de função hepática (incluindo elevação de ALT, AST, bilirrubinas) foram observadas em estudos clínicos de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**. Foram principalmente leves ou moderadas em intensidade, de natureza transitória ou associadas com metástases hepáticas.

Distúrbios Oculares

Ceratite foi relatada em estudos clínicos de **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)**. Um caso isolado de ulceração de córnea também foi relatado em paciente recebendo **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** com quimioterapia concomitante, como complicação de inflamação muco-cutânea. *Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais*

Houve poucos relatos de doença pulmonar intersticial grave (DPI), (incluindo óbitos), em pacientes recebendo **Tarceva (cloridrato de erlotinibe)** para tratamento de CPNPC ou outros tumores sólidos avançados (Veja seção Advertências).

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer. Neste caso, informe ao seu médico.

Apêndice IV. Carta e Artigo submetido - International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics

From: IJROBP@mdanderson.org
To: herchenhorn@hotmail.com; dherchenhorn@inca.gov.br
Date: Tue, 18 Aug 2009 14:10:42 +0100
Subject: Your Submission, ROB-D-09-00495R1

Ref.: Ms. No. ROB-D-09-00495R1
Phase I/II Study of Erlotinib Combined with Cisplatin and Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck
International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics

Dear Dr herchenhorn,

Thank you for submitting your manuscript to the International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. It has been reviewed favorably; however, we request your cooperation in revising the manuscript. We have attached comments below that we consider relevant for the revision. Also, following the reviewer comments is an important checklist. Please make sure before the final review that your manuscript does not exceed the word limit (including the abstract) and that figures and tables are placed in separate files. Otherwise, the manuscript will be returned for these changes. See Instructions to Authors for details.

Your resubmission should be submitted online and accompanied by a point-by-point response to the reviewer comments, as well as a copy of the revised manuscript on which you have highlighted your revisions. It is essential that you consider and respond to the comments and recommendations. The updated Guide to Authors (which can be found at <http://www.redjournal.org>) reflects the guidelines and style from the "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals" and the American Medical Association Manual of Style, 9th edition. Included in these Instructions are criteria for authorship.

Please note that any alteration to the byline after final acceptance of the manuscript must be explained in a letter to the Editor-in-Chief that is signed by all co-authors to indicate their consent to the change. This includes the deletion and addition of authors, as well as any change in the order of authors. Such changes can be expected to delay publication.

We appreciate your support of the International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics and will be happy to reconsider your manuscript for publication after the suggested revisions have been addressed. To facilitate the editorial process, we ask that you revise and return your manuscript as soon as possible. If you have any questions, please do not hesitate to contact us.

Sincerely,

James D. Cox, MD
Editor-in-Chief

Reviewers Comments:

Reviewer #1: The authors have done an excellent job of responding to the reviewer's comments and have revised the manuscript accordingly. This is an important paper that the readers of this journal will appreciate.

Reviewer #2: I have no further comments for the authors.

**Phase I/II Study of Erlotinib Combined with Cisplatin and Radiotherapy in Patients
with Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck**

**Daniel Herchenhorn MD,¹ Fernando L. Dias MD PhD,² Célia M. P. Viegas MD MSc
PhD,⁴ Miriam H. Federico MD PhD,⁶ Carlos Manoel M. Araújo MD PhD,⁴ Isabelle
Small MSc,³ Marcos Bezerra MD,⁴ Karina Fontão MD,⁵ Renata E. Knust RN,³,
Carlos G. Ferreira MD PhD,³ and Renato G. Martins MD MSc⁷**

¹Medical Oncology, ²Head and Neck Surgery, ³Clinical Research Division, and ⁴Radiation
Oncology, Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brazil; ⁵Medical Research, Roche
Laboratories, Sao Paulo, Brazil; ⁶Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, São
Paulo, Brazil and ⁷University of Washington, Seattle, WA.

Address for correspondence

Daniel Herchenhorn, MD

Serviço de Oncologia Clínica, Hospital do Câncer 1, Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha 23, Centro

22260-020 – Rio de Janeiro, Brazil

Tel.: (+55 21) 2506-6028

Fax: (+55 21) 2506-6025

herchenhorn@hotmail.com

Erlotinib Combined with Cisplatin and Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck

Conflicts of Interest Notification

Potential conflicts of interest which disclosed include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/registrations and grants and any other funding.

D. Herchenhorn – none declared

F. L. Dias – none declared

I. Small – none declared

M. H. Federico – none declared

C.M. Araújo – none declared

C. M.P.Viegas – none declared

M. Bezerra – none declared

K. Fontão, - employment – Roche Laboratories, São Paulo, Brazil

R. E. Knust – none declared

C. G. Ferreira – none declared

R. G. Martins – research grants from Genentech.

ABSTRACT

Purpose: Erlotinib, an oral tyrosine-kinase inhibitor, is active against squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC) and possibly has a synergistic interaction with chemotherapy and radiotherapy. We investigated the safety and efficacy of erlotinib added to cisplatin and radiotherapy in locally advanced HNSCC.

Patients and Methods: Phase I/II trial of cisplatin 100 mg/m² on days 8, 29 and 50; and radiotherapy 70 Gy starting on day 8. During the phase I, erlotinib dose was escalated (50 mg, 100 mg and 150 mg) in consecutive cohorts of three patients, starting on day 1 and continued during radiotherapy. Dose-limiting toxicity (DLT) was defined as any grade 4 event requiring radiotherapy interruptions. Phase II initiated 8 weeks after the last phase I enrollment.

Results: Nine patients were accrued in the phase I and 28 in the phase II; all were evaluable for efficacy and safety. No DLT occurred in the phase I and the recommended phase II dose was 150mg. The most frequent non-hematological toxicities were nausea/vomiting, dysphagia, stomatitis, xerostomia and in-field dermatitis, acneiform rash, and diarrhea. Of the 31 patients in the erlotinib 150 mg daily dose, 23 (74%, 95% CI 56.8% – 86.3%) had a complete response, 3 were disease-free after salvage surgery, 4 had an inoperable residual disease, and 1 died of sepsis during treatment. With a median 37 months follow-up, the 3-year progression-free and overall survival were 61 and 72% respectively.

Conclusion: This combination appears safe, has encouraging activity and deserves further studies in locally advanced HNSCC.

Keywords: chemotherapy; epidermal growth factor receptor; erlotinib; head and neck neoplasms; radiotherapy; squamous cell carcinoma.

INTRODUCTION

Squamous cell carcinomas of head and neck region (HNSCC) are common in Brazil with oral cavity and larynx tumors among the highest incidence rates (1). Locally advanced disease is the usual presentation of these tumors (2). Based on level 1 evidence, locally advanced disease is better treated with a combination of radiation therapy (RT) and cisplatin-based chemotherapy (3,4). Despite this approach, the majority of patients develop locoregional or distant recurrences (4-7). Furthermore, the acute toxicity of concurrent treatment can be significant (7) and precludes the addition of other conventional chemotherapy agents. Novel approaches to improve the therapeutic ratio are thus justified.

Epidermal growth factor receptor (EGFR), an Erb/HER tyrosine kinase receptor, promotes tumor cell proliferation and inhibits apoptosis. EGFR is frequently over expressed in HNSCC (8) and is associated with a poorer prognosis (9-15). Strategies blocking EGFR are logical steps in HNSCC treatments (16). Cetuximab, a monoclonal antibody against EGFR, when combined to RT improves survival rates in HNSCC and is an approved therapy for patients who cannot tolerate chemoradiation (17).

Erlotinib (Tarceva, OSI-774; OSI Pharmaceuticals, Melville, NY), an oral tyrosine-kinase inhibitor of EGFR, is an active agent in HNSCC and may also enhance the effectiveness of radiotherapy (16,18). In 115 patients treated with erlotinib for locally recurrent or metastatic disease, five (4.3%) had a partial response and 44 (38.3%) remained with stable disease lasting at least 8 weeks.(19) When added to cisplatin, as a first line therapy for 43 patients with recurrent or metastatic HNSCC, the combination was feasible, well-tolerated and a response rate (RR) of 21% was achieved. (20) Another phase II trial, combined

cisplatin, docetaxel and erlotinib with good tolerance and activity in recurrent/metastatic HNSCC (21).

These stimulating results led us to develop a Phase I/II trial to study the potential impact of erlotinib when added to cisplatin-based chemoradiation in patients with locally advanced HNSCC. This article reports the results of such study.

PATIENTS AND METHODS

Patient eligibility

Eligible patients were 18 years or older with histologically proven, American Joint Committee on Cancer (22) stage III/IV, M0, oropharynx, larynx, or hypopharynx squamous cell carcinoma. Patients must have been considered ineligible for primary surgical therapy in the judgment of a head and neck surgeon (impossibility to achieve negative surgical margins without unacceptable functional/cosmetic results) or if a permanent tracheotomy precluding organ preservation was required. Other inclusion criteria were measurable disease, no prior anti neoplastic therapy, an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1, an estimated creatinine clearance > 50 mL/min, and normal hematological and liver function tests.

Exclusion criteria were nasopharyngeal carcinoma, concurrent malignancy other than localized, non melanoma skin cancer or carcinoma-in-situ of the cervix; prior radiotherapy to the head and neck, surgery for HNSCC within the last 60 days (except tracheostomy due to airway obstruction), prior immunotherapy or treatment with anti-EGFR drugs, pregnant or breast-feeding patients.

The study was approved by the ethics board of the Instituto Nacional de Cancer of Brazil and all patients provided written informed consent.

Systemic therapy

Erlotinib was started orally 1 week before chemo radiation and continued daily just to the last day of chemo radiation. In the phase I component, erlotinib was administered in three dose levels (50 mg, 100 mg, and 150 mg) in consecutive cohorts of three patients following dose-escalation schema without intra-patient dose escalation. On each dose level, any grade 4 adverse event requiring radiotherapy interruption was considered dose-limiting toxicity (DLT) (23). If no patient on a dose level developed DLT, the dose was escalated. If one of three patients on that level developed DLT, three additional patients were included on that level. If more than one third of patients on a dose level developed DLT, this level would be considered too toxic, and the phase II component of the trial would continue with one dose level below that (the trial would be terminated if DLT occurred in two patients of the first dose level). A new cohort of three patients was initiated only after 5 weeks from the completion of last patient treatment included in the prior cohort. Erlotinib was interrupted in presence of grade 3 rash or grade 3/4 diarrhea not responding to treatment and discontinued if patients developed pulmonary infiltrates suggesting interstitial lung disease.

Cisplatin was administered intravenously (100 mg/m^2), on days 8, 29, and 50. Patients received routine hydration, intravenous mannitol, and an antiemetic regimen (ondansetron, metoclopramide, and dexamethasone). In case of grade 3 hearing loss or a creatinine clearance $< 50 \text{ mL/min}$ not corrected by hydration, the drug was discontinued. If protraction occurred due to toxicity and the patient was only able to receive the drug after

radiotherapy completion, the last dose was not given. Delays of up to 2 weeks were accepted, until toxicities returned to grade 1 or less.

Radiotherapy

Patients were treated supine, immobilized by a thermoplastic mask, with 2-dimensional planning techniques. A tumor dose of 70.2 Gy was delivered daily on a 5 days-per-week schedule, in 39 fractions (prescribed at midline) over a 8-week period, with telecobaltherapy. Radiotherapy started on day 8, with posterior cord exclusion after 45 Gy. The primary tumor and the upper lymph node regions were treated with two lateral fields. After spinal cord exclusion, additional electron fields (9-15 MeV) at 85-95% curves were used to boost the posterior lymph node chain. The lower neck was treated with an anterior field, to a given dose of 50.4 Gy in 28 fractions. Standard field limits were used for primary site and lymph node regions (24).

Pre- and post-treatment evaluation

All patients had a baseline computed tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) of head and neck region and a chest x-ray. A bone scintigraphy was performed only if bone pain or elevated alkaline phosphatase level were present. The response to the treatment was evaluated using CT and MRI after 6 weeks post treatment.

All patients underwent direct endoscopy with biopsy, at least 4 weeks after treatment and pathological response was established

The complete response was assessed using a combination of clinical (physical exam), imaging and endoscopy studies. A radiographic complete response (CR) was defined as

disappearance of the primary tumor mass, no residual lymph node size > 15 mm, and absence of central node necrosis.

Lymph nodes merit special mention since they are normal anatomical structures and may be visible even if not involved by tumour. Pathological nodes identified as target lesions met the RECIST criterion of a short axis of 15mm by CT scan. All other pathological nodes (short axis >10 mm but <15 mm) were considered non-target lesions and with normal clinical and endoscopic exams and negative biopsies were considered complete responders. Nodes that had a short axis <10 mm were considered non-pathological and were not recorded (25).

Patients with residual disease were divided between those rendered disease-free after surgery, residual inoperable disease and progressive disease.

Patients with initial N2/N3 nodal status were evaluated for elective surgical neck dissection after treatment and it was carried out in selected patients with residual nodal disease.

Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were measured actuarially by the Kaplan-Meier method and by the log-rank test. Statistical analysis was performed using the SPSS 13.0 for Windows.

RESULTS

Patient characteristics

Table 1 shows the baseline patient characteristics. A total of 37 patients were included from April 10th 2004 to November 23th 2006, 9 patients in the phase I and 28 in the phase II. The median age was 57 years, 33 patients were males, and 17 had laryngeal tumors. Approximately two-thirds of patients had stage IV disease (15, T4 lesions; 5, N3 disease) and 6 patients required a tracheostomy due to airway obstruction.

Phase I component

Erlotinib dose escalation proceeded with no DLT in the first three cohorts allowing full doses administration (150 mg) to 28 patients in the phase II component. Table 2 shows specific adverse events (AE) during the phase I study. Most common grade 3 toxicities during this phase were attributed to cisplatin-radiation treatments, including stomatitis (3patients), nausea (2patients), and dysphagia (3 patients). The 3 patients who developed grade 4 toxicity at erlotinib 150mg, did not required RT interruption. One patient did not receive the last dose of cisplatin due to ototoxicity, and one other patient required transient (7 days) interruption of their radiotherapy schedule because of a maintenance machine problem. Erlotinib related AE during phase I included grade 2 acneiform rash (2 patients at 100mg dose) and a high rate of in-field radiodermatitis (2 patients at 50mg, 1 at 100mg and 2 at 150mg) without RT interruption. Since there was no DLT in the phase I, a quantitative assessment of AE is shown below.

Toxicity evaluation for the Phase II component

Three patients treated with erlotinib doses of 150 mg in the phase I were grouped with the 28 patients included in phase II component for toxicity and efficacy quantitative assessment. Table 3 shows the number of patients developing specific AE with a dose of erlotinib of 150mg. Most frequent non-hematological acute AE were typically from chemoradiation combination: nausea/vomiting, dysphagia, mucositis, xerostomia, and in-field radiodermatitis. Erlotinib-related events were: acneiform rash (74.2%) and diarrhea (29%). Hematological AE were rare and included neutropenia in 9.7% and thrombocytopenia in 3.2% of the patients. Overall, all patients had at least one grade 3 event and 1 patient, with diabetes mellitus, died due to sepsis, without granulocytopenia, on day 50.

The last cycle of chemotherapy was suspended in 4 patients (2 due to an increase in creatinine, 1 infection and 1 low performance status). Other 7 patients had a decrease in 25% of 1 chemotherapy dose (3 due to a transient increase in creatinine, 1 neutropenia, 1 anemia, 1 mucositis and 1 ototoxicity).

Besides the high incidence of acneiform rash (72%), in-field dermatitis was an AE occurring in a higher than expected frequency (51% grades 3 and 4), probably due to an interaction between erlotinib cutaneous side effects and radiotherapy. Although in the phase I component no patient required RT interruption due to grade 4 AE, in the Phase II 16 patients had a grade 4 AE (51%) and 6 patients, in this phase, interrupted RT (median 9 days) due to dermatitis (3 patients) or dysphagia (3 patients). However, all patients completed radiotherapy in 55,3 days.

Thirty patients (81%) underwent a percutaneous endoscopic gastrostomy tube before or during therapy, and were tube dependent for a median of 6.2 months (range: 0.7 to 25), from those, 6 patients were tube dependent until death. Two patients (5%) developed esophageal strictures and 10 (25%) hypothyroidism in the first 12 months after therapy. In all patients erlotinib administration was made through the tube and was not interrupted.

Efficacy evaluation

All 31 patients treated with erlotinib doses of 150 mg were evaluable for efficacy (intent-to-treat analysis). The median follow-up time was 37 months (range: 30 to 44). Responses rates after 6 weeks post treatment are shown in Table 4. A complete response was seen in 23 patients (74.2%, 95% CI 56.8% – 86.3%). Patients were also evaluated for time-dependent endpoints. Figure 1 shows PFS and OS for all patients. The median survival has not yet been reached. At 36 months, the estimated proportion of patients who were progression-free and alive was 61 and 72%, respectively.

Figure 2 shows a survival analysis according to the presence of the acneiform rash, for this analysis patients were classified as having acne or no. With only 8 events, there was a trend for better OS in patients with acne (log-rank test, $p=0,067$).

Surgery and follow-up

Three patients underwent an immediate elective surgery due to residual disease post-treatment (3 laryngectomy with neck dissection, 4, 6 and 8 weeks after therapy). Elective nodal dissection for patients with N2-N3 disease at presentation was anticipated by protocol

guidelines. Seventeen patients had N2-N3 disease at presentation, but only 7 were submitted to an elective neck dissection (3 were positive and 4 negative). In 10 patients surgery was not performed: due to surgical decision in 5, unresectable disease in 4, and early death on treatment in 1 patient.

Of the 26 patients rendered disease-free after combined therapy (23 in CR and 3 after immediate salvage surgery), 7 had a loco-regional relapse (3 underwent salvage surgery) and 2 died due to local disease progression; in 3 patients there was concomitant pulmonary metastatic disease. The four patients with unresectable disease after therapy died due to local disease progression and another patient died due to sepsis on therapy.

DISCUSSION

Cisplatin-based chemoradiation is considered standard of care for locally advanced HNSCC (6,26-30). Recently, emerging strategies incorporated targeted therapy into established chemoradiation programs (17). Our study shows that erlotinib combined to cisplatin and radiotherapy is safe and has promising results in patients with locally advanced HNSCC.

In a randomized trial exploring the EGFR pathway, radiotherapy and cetuximab were compared with exclusive high-dose radiotherapy and there was improvement in locoregional control, PFS, and OS without severe increments in treatment related toxicities(17).

In a previous phase II trial, 22 patients with locally advanced HNSCC were treated with cetuximab, cisplatin, and radiotherapy, 5 patients developed serious AE, including 2 deaths

and 3 major cardiac events leading to a premature study closure (31). With only 16 patients assessable for response, two (12.5%) achieved CR and 13 (81.3%), partial response.

The combination of weekly cetuximab, high-dose cisplatin and radiation was also explored in a multicenter phase II study with patients with unresectable HNSCC. Objective responses were seen in 48% of the patients (23% complete). Overall, grade 3/4 toxicities were frequent (97% of the patients) and grade 4 mucositis occurred in 54%. One patient died due to neutropenic fever(32).

Another phase II study evaluated induction cetuximab with chemotherapy followed by radiation, cetuximab and paclitaxel in a group of operable patients. The induction regimen elicited high rates of complete response, and the chemo radiation regimen with cetuximab was considered feasible with 82% of grade 3/4 mucositis and 30% dysphagia, without an increase in in-field toxicities(33).

Although all trials had encouraging activity and high rates of grade 3/4 toxicity, differences in patient profile and treatment regimens should be considered and preclude direct comparison between these studies and ours. A well designed phase III trial is now comparing cetuximab addition to chemo radiation to exclusive cisplatin and radiotherapy(34).

The present study with erlotinib was feasible with managing toxicity. Although there was a high incidence of grade 4 toxicity (51%) in the phase II component, no major delays in radiotherapy were seen and the dose of cisplatin was also not compromised by toxicity.

One death by sepsis was considered to be associated with the patient's co-morbidity, since he had no neutropenia. The incidence of severe in-field dermatitis (51% grades 3 and 4) was an unexpected adverse event, probably attributed to erlotinib combination to chemoradiation. We did not use routine topical or systemic antibiotic prophylaxis, which could have lowered in-field reactions incidence.

Using a similar combination, our group did not find a high incidence of in-field dermatitis in patients with cervical cancer. Although, the doses and plan of radiotherapy are different, we cannot discard the relation of this event with acneiform rash that is more prevalent in the face and neck than in the pelvis(35).

Previous randomized studies with anti-EGFR drugs combined with radiotherapy have shown only a slight and non-significant increase in skin toxicity (23 x 18%), although reports of severe cutaneous reaction in patients undergoing treatment with cetuximab and radiotherapy have been published(17,36).

The Phase II component of the present study shows high activity for the combination with a complete response rate of 74%. and a 3-year OS rate of 72%. This is encouraging considering the poor prognostic tumor sites included (only 30% had oropharyngeal tumors) and of the frequency of advanced disease (40% with T4 lesions and 20% with previous tracheostomy).

The difference in the CR rates between our study and other phase II trials (74% vs. 12.5% vs. 23%) may be attributed to patient characteristics or to the therapy, but also to different

response criteria (31,32). Consensually accepted criteria have not yet been established in HNSCC patients undergoing chemo-radiation strategies. Our study definition of response was by direct endoscopy with biopsy of all residual lesions, and neck dissection in patients in whom it was performed. In patients with minor residual radiographic abnormalities (<15mm), but without clinical and endoscopic tumor presence, patients were considered to be in CR. In contrast to our study, Pfister et al study (31), defined CR as total resolution of all radiographic tumor evidence, explaining partially the lower CR rate. In both studies, estimated OS compares favorably with historical controls involving chemotherapy and radiotherapy without an EGFR-inhibitor (4,6,30,37,38).

Imaging studies performed after radiation as well as biopsies performed early (within 4 weeks) after treatment, lacks adequate sensitivity and specificity to predict the presence of residual disease and should be considered as potential limitations for response assessment in phase II trials (39).

The addition of erlotinib to chemotherapy is a promising approach and its potential use is exciting due to oral administration and continuous dosage during radiation. Our study is the first phase II with a tyrosine-kinase inhibitor of EGFR, cisplatin and radiation in HNSCC.

An unplanned analysis in the present study showed that patients with acne had a trend for superior overall survival, as previously shown in erlotinib studies in patients with advanced disease (19). Unfortunately, the small number of events and the sample size precludes definitive conclusions.

The benefit of combining anti-EGFR drugs with chemotherapy and/or radiotherapy has been studied in different sites. Our group has previously reported an institutional study with erlotinib in cervical cancer, in which this combination was also safe and well tolerated (35).

EGFR mutations are the most important predictors of tyrosine-kinase inhibitors sensitivity in lung cancer patients (40), but not yet demonstrated in HNSCC. Other analysis, like EGFR gene copy in tumor specimens, has already been evaluated and may predict an increased likelihood of response to erlotinib (41). In our study, frozen tumor tissues before and after treatment were collected for future molecular analysis and possible correlation with outcomes, we hope that this data will provide further knowledge to the molecular behavior of this disease.

In conclusion, this study established that the dose of 150mg of erlotinib combined with the standard cisplatin/radiation combination appears safe and has encouraging activity, supporting further trials in for treatment of patients with locally advanced HNSCC.

Acknowledgments:

To Roche Brazil, for providing the financial support and external monitoring to the study. To Dr Luis Souhami, for an excellent and critical review of this manuscript.

REFERENCES

1. Brazil. Ministry of Health. Secretariat for Health Assistance. National Cancer Institute. Prevention and Surveillance Coordination Unit. Estimate 2008: Brazilian cancer incidence. Rio de Janeiro: NCI; 2007.

2. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
3. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for HNSCC. *Ann Oncol* 2005;16 S6:vi7-vi12.
4. 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 SCC head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.
5. Bensadoun RJ, Dassonville O, Ramaioli A, *et al*. Phase III multicenter randomized study of concurrent twice-a-day radiotherapy with and without cisplatin-5FU (BiRCF) in unresectable pharyngeal carcinoma [Abstract]. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl):5504.
6. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, *et al*. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV SCC of the head and neck. *Cancer* 2000;88:876-83.
7. 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.
8. Kalyankrishna S, Grandis JR. Epidermal growth factor receptor biology in HN cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:2666-72.
9. Maurizi M, Scambia G, Benedetti Panici P, *et al*. EGF receptor expression in primary laryngeal cancer: correlation with clinico-pathological features and prognostic significance. *Int J Cancer* 1992;52:862-6.
10. Dassonville O, Formento JL, Francoual M, *et al*. Expression of epidermal growth factor receptor and survival in upper aerodigestive tract cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1873-8.
11. Issing WJ, Liebich C, Wustrow TP, *et al*. Coexpression of epidermal growth factor receptor and TGF-alpha and survival in upper aerodigestive tract cancer. *Anticancer Res* 1996;16:283-8.
12. Wen QH, Miwa T, Yoshizaki T, *et al*. Prognostic value of EGFR and TGF-alpha in early laryngeal cancer treated with radiotherapy. *Laryngoscope* 1996;106:884-8.

13. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, *et al.* Levels of TGF- α and EGFR protein in HN squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:824-32.
14. Almadori G, Cadoni G, Galli J, *et al.* Epidermal growth factor receptor expression in primary laryngeal cancer: an independent prognostic factor of neck node relapse. *Int J Cancer* 1999;84:188-91.
15. Magne N, Pivot X, Bensadoun RJ, *et al.* The relationship of epidermal growth factor receptor levels to the prognosis of unresectable pharyngeal cancer patients treated by chemo-radiotherapy. *Eur J Cancer* 2001;37:2169-77
16. Reuter CW, Morgan MA, Eckardt A. Targeting EGF-receptor-signalling in SCC of the head and neck. *Br J Cancer* 2007;96:408-16.
17. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for SCC of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
18. Liang K, Ang KK, Milas L, *et al.* The epidermal growth factor receptor mediates radioresistance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:246-54.
19. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, *et al.* Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic SCC of the head and neck. *J Clin Oncol* 2004;22:77-85.
20. Siu LL, Soulieres D, Chen EX, *et al.* Phase I/II trial of erlotinib and cisplatin in patients with recurrent or metastatic SCC of the head and neck. *J Clin Oncol* 2007;25:2178-83.
21. Kim ES, Kies M S, Glisson B S, *et al.* Final results of a phase II study of erlotinib, docetaxel and cisplatin in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2007;20:6013.
22. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

23. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6.
24. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK. Principles and practice of radiation oncology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004. p.918-1178.
25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247
26. Budach W, Hehr T, Budach V, *et al.* A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced SCC of the head and neck. *BMC Cancer* 2006;6:28.
27. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, *et al.* Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced HN carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:999-1004.
28. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, *et al.* A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV SCC head and neck cancer. *Head Neck* 1997;19:567-75.
29. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, *et al.* Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced SCC of the head and neck: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1458-64.
30. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, *et al.* Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable SCC of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;43:29-37.
31. Pfister DG, Su YB, Kraus DH, *et al.* Concurrent cetuximab, cisplatin, and concomitant boost radiotherapy for locoregionally advanced, SCC head and neck cancer: a pilot phase II study of a new combined-modality paradigm. *J Clin Oncol* 2006;24:1072-8.

32. Langer CJ, Lee JW, Patel A, *et al.* Preliminary analysis of ECOG 3303: Concurrent radiation, cisplatin and cetuximab in unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [Abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:(20 Suppl):A6606.
33. Wanebo HJ, Ghebremichael M, Burtness B, *et al.* Phase II evaluation of: cetuximab combined with induction paclitaxel, carboplatin, and radiation for stage III/IV operable squamous cell carcinoma of the head and neck [Abstract]. *J Clin Oncol* 2007;25:(20 Suppl):A6015.
34. Ang KK. A Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation and Cisplatin Versus Concurrent Accelerated Radiation, Cisplatin, and Cetuximab (C225) [Followed by Surgery for Selected Patients] for Stage III and IV Head and Neck Carcinomas. NCI protocols. Available from: <http://www.cancer.gov/search/ViewClinicalTrials.aspx?cdrid=458049&version=HealthProfessional&protocolsearchid=5996915>
35. Nogueira-Rodrigues A, do Carmo CC, Viegas C, *et al.* Phase I trial of erlotinib combined with cisplatin and radiotherapy for patients with locally advanced cervical squamous cell cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:6324-9.
36. Budach W, Bolke E, Homey B. Severe cutaneous reaction during radiation therapy with concurrent cetuximab. *N Engl J Med* 2007;357:514-5.
37. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, *et al.* Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced HN cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-804.
38. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, *et al.* Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-6.
39. Velazquez RA, McGuff HS, Sycamore D, *et al.* The role of computed tomographic scans in the management of the N-positive neck in head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:74-77.
40. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, *et al.* Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med* 2008;359(4):366-77.

41. Agulnik M, Santos G C, Hedley D, *et al.* Predictive and pharmacodynamic biomarker studies in tumor and skin tissue samples of patients with recurrent or metastatic SCC of the head and neck treated with erlotinib. *J Clin Oncol* 2007;25:2184-90.

Figure 1. Progression-free survival (A) of evaluable patients (n=31).

Figure 1. Overall survival (B) of evaluable patients (n=31).

Figure 2. Overall survival according to the presence of acneiform rash (n=31).

Figure 1A

Figure 1B

Figure 2

Table 1. Baseline characteristics of the patients (n=37).

Characteristic	n(%)
Median age (range), years	57 (35 – 73)
Sex	
Male	33 (89.2)
Female	4 (10.8)
Primary tumor site	
Larynx	17 (45.9)
Oropharynx	12 (32.4)
Hypopharynx	8 (21.6)
T stage	
T2	7 (18.9)
T3	15 (40.5)
T4	15 (40.5)
N stage	
N0	15 (40.6)
N1	5 (13.5)
N2	12 (32.4)
N3	5 (13.5)
Tumor stage	
III	11 (29.7)
IVA	18 (48.6)
IVB	8 (21.6)

n= number of patients; T= tumor , N= nodal status

Table 2. Profile of adverse events with escalating daily doses of erlotinib

Adverse event Grade	Cohort 1 n=3				Cohort 2 n=3				Cohort 3 n=3			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Nausea	0	2	1	0	1	2	0	0	0	1	1	0
Vomiting	0	2	0	0	3	0	0	0	1	0	0	0
Dysphagia	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	0	1
Mucositis	1	0	2	0	1	2	0	0	0	0	1	0
Xerostomia	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
Diarrhea	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
In-field dermatitis	0	1	2	0	0	1	1	0	0	0	2	1
Acne/rash	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Renal failure	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Asthenia	1	1	1	0	1	1	0	0	0	1	0	0
Neutropenia	0	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopenia	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Cohort 1- 50 mg; Cohort 2 – 100 mg; Cohort 3 – 150 mg

Table 3. Profile of adverse events with daily doses of erlotinib of 150 mg (n=31).

Adverse event	Number of adverse events				
	Grade				All grades (%)
	1	2	3	4	
Nausea	2	10	14	1	27 (87.1)
Vomiting	6	2	9	3	20 (64.5)
Dysphagia	6	7	7	4	24 (77.4)
Mucositis	5	11	8	1	25 (80.6)
Xerostomia	5	11	8	1	25 (80.6)
Diarrhea	5	3	1	0	9 (29.0)
In-field dermatitis	9	2	12	4	27 (87.1)
Acne	4	11	8	0	23 (74.2)
Renal failure	3	2	1	1	7 (22.6)
Asthenia	4	10	7	0	21 (67.7)
Neutropenia	0	1	1	1	3 (9.7)
Thrombocytopenia	0	1	0	0	1 (3.2)

Table 4. Response to treatment (n=31).

Response category	Number (%)
	(95% confidence interval)
Complete response	23 (74.2%) (56.8% – 86.3%)
Residual disease-rendered disease-free after surgery	3 (9.6%) (3.4% – 24.9%)
Residual disease-inoperable	4 (12.9%) (5.1% – 28.9%)

1 patient died during treatment