

**GUSTAVO NADER MARTA**

**Quimioterapia de indução seguida de cirurgia  
com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes  
com diagnóstico de câncer de cavidade oral:  
revisão sistemática e metanálise**

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

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

**São Paulo**

**2015**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Marta, Gustavo Nader

Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral : revisão sistemática e metanálise / Gustavo Nader Marta -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1.Neoplasias bucais 2.Quimioterapia de indução 3.Cirurgia  
4.Radioterapia adjuvante 5.Prognóstico 6.Sobrevida 7.Terapêutica 8.Revisão  
9.Metanálise

USP/FM/DBD-370/15

# DEDICATÓRIA

---

Aos meus queridos pais, José e Sara, e aos meus irmãos, Taís e Guilherme, sempre presentes na minha vida, agradeço pelo estímulo, apoio, carinho e amor.

À minha esposa, Mirella, que alegria a minha vida com muito amor.

# **AGRADECIMENTOS**

---

Ao Professor Dr. Luiz Paulo Kowalski, agradeço por tê-lo como orientador, por todos os ensinamentos dados e pela confiança que tem me dedicado.

Ao Professor Dr. André Lopes Carvalho, meu mentor, pelo incentivo e auxílio constantes desde os tempos da graduação médica.

Aos amigos do Centro Cochrane do Brasil, Professora Dra. Rachel Riera, Cristiane Rufino Macedo e Gustavo Porfirio, pela parceria e apoio metodológico.

Ao Dr. João Luís Fernandes da Silva, pela confiança e apoio sempre depositados em mim.

Ao Professor Dr. Gilberto de Castro Júnior, pela amizade e apoio.

Ao Dr. Samir Abdallah Hanna, pela amizade e parceria acadêmica.

À Professora Dra. Heloísa de Andrade Carvalho, pelo exemplo profissional e por todos os ensinamentos dados.

À Tia Noemi, pela atenção e carinho com esse trabalho.

Aos meus colegas do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês e do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), em especial ao Wellington Furtado Pimenta Neves Junior (Ton) e ao Bernardo Peres Salvajoli.

### **Normatização adotada**

Essa 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. Divisão 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

# SUMÁRIO

---



Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Epidemiologia e fatores de risco do câncer de cabeça e pescoço .....	2
1.2 Anatomia da cavidade oral .....	4
1.3 Patologia.....	7
1.4 Diagnóstico.....	8
1.5 Estadiamento.....	9
1.6 Princípios gerais do tratamento oncológico .....	11
1.6.1 Cirurgia .....	11
1.6.1.1 Aspectos gerais da cirurgia para os tumores de cavidade oral.....	12
1.6.2 Quimioterapia.....	13
1.6.2.1 Princípios de agentes quimioterápicos combinados e interações entre quimioterapia e radioterapia .....	15
1.6.2.2 Principais esquemas de quimioterapia em câncer de cavidade oral.....	18
1.6.3 Radioterapia.....	19
1.6.3.1 Mecanismo de ação da radiação ionizante .....	20
1.6.3.2 Radiação ionizante, ciclo celular e morte celular .....	22
1.6.3.3 Aspectos gerais da radioterapia para os tumores de cavidade oral.....	24
1.6.3.3.1 Tratamento radical .....	25
1.6.3.3.2 Tratamento adjuvante .....	26
1.6.3.3.3 Doses e esquemas de prescrição .....	27
1.7 Tratamento do carcinoma espinocelular de cavidade oral.....	28
1.7.1 Estádio inicial .....	28
1.7.2 Estádio avançado .....	30
2 OBJETIVOS.....	33
2.1 Objetivo geral .....	34
2.1 Objetivos específicos.....	34
3 MATERIAL E MÉTODOS .....	35
3.1 Local.....	36

3.2	Salvaguardas Éticas .....	36
3.3	Aprovação do estudo pelo Programa de Pós-Graduação .....	36
3.4	Desenho do estudo.....	36
3.5	Critérios de inclusão .....	37
3.5.1	Tipos de estudos.....	37
3.6	Desfechos.....	37
3.6.1	Desfecho primário.....	37
3.6.2	Desfechos secundários.....	37
3.7	Métodos de busca .....	38
3.8	Seleção dos estudos e coleta dos dados .....	38
3.9	Avaliação do risco de viés .....	39
3.10	Análise dos dados .....	48
3.10.1	Síntese dos dados.....	48
3.10.2	Medidas do tamanho de efeito .....	48
3.10.3	Investigação de heterogeneidade .....	49
3.10.4	Análise de sensibilidade.....	49
4.	RESULTADOS.....	50
4.1	Resultado da busca e estudos incluídos .....	51
4.2	Desfechos.....	56
4.2.1	Sobrevida global .....	56
4.2.2	Recorrência locorregional .....	57
4.2.3	Sobrevida livre de doença .....	58
4.2.4	Análise de subgrupo dos pacientes com doença linfonodal cervical N2 .....	59
4.2.5	Segurança e toxicidade .....	61
4.3	Risco de viés dos estudos.....	62
5	DISCUSSÃO.....	64
6	CONCLUSÕES.....	76
7	ANEXOS.....	78
8	REFERÊNCIAS .....	81

**RESUMO**

---

Marta GN. *Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral: revisão sistemática e metanálise* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

**INTRODUÇÃO:** Os tumores da cavidade oral localmente avançados são neoplasias agressivas e com alto risco de recaída após o tratamento radical definitivo. O presente estudo foi realizado para avaliar a eficácia e segurança da quimioterapia de indução antes da cirurgia em pacientes com câncer de cavidade oral. **MÉTODOS:** Uma revisão sistemática da literatura foi realizada e apenas ensaios clínicos randomizados prospectivos fase III que comparavam a quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia pós-operatória (Grupo QT) à cirurgia com ou sem radioterapia pós-operatória (Grupo Controle) foram elegíveis. Dois autores selecionaram os estudos de forma independente, respeitando os critérios de elegibilidade preestabelecidos. Avaliou-se também o risco de viés dos estudos incluídos. **RESULTADOS:** No total, dois estudos foram selecionados. Quatrocentos e cinquenta e um pacientes foram aleatoriamente randomizados para o Grupo QT (n = 226) e para o Grupo Controle (n = 225). A maioria dos pacientes tinha tumores em estádios clínicos III/IV (89,1%). Ambos os estudos foram classificados como tendo baixo risco de viés. Nenhum benefício estatisticamente significativo em favor da quimioterapia de indução foi encontrado quanto à recorrência locorregional, à sobrevida livre de doença e à sobrevida global. A análise de subgrupo com dados individuais dos pacientes com doença cervical linfonodal N2 demonstrou benefício estatisticamente significativo em sobrevida global no grupo que recebeu quimioterapia de indução. Nenhuma análise estatística foi realizada em relação à segurança das estratégias de tratamento, uma vez que os estudos incluídos não avaliaram diretamente esse desfecho. **CONCLUSÕES:** Com base nos estudos disponíveis, a quimioterapia de indução não melhora os resultados clínicos em pacientes com câncer de cavidade oral quando administrada antes da cirurgia radical com intenção curativa. O subgrupo de pacientes com doença linfonodal cervical N2 é aquele que eventualmente poderia se beneficiar da estratégia de quimioterapia de indução.

**Descritores:** Neoplasias bucais; Quimioterapia de indução; Cirurgia; Radioterapia adjuvante; Prognóstico; Sobrevida; Terapêutica; Revisão; Metanálise.

# **ABSTRACT**

---

Marta GN. *Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: systematic review and meta-analysis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

**INTRODUCTION:** Locoregionally advanced oral cavity cancers are aggressive tumors with high risk of relapse after definitive treatment. This study was performed to assess the effectiveness and safety of induction chemotherapy prior to surgery for untreated oral cavity cancer patients. **METHODS:** Only prospective phase III randomized studies comparing induction chemotherapy followed by surgery with or without postoperative radiotherapy (Chemo Group) compared with surgery with or without postoperative radiotherapy (Control Group) were eligible. Two of the authors independently selected and assessed the studies regarding eligibility criteria and risk of bias. **RESULTS:** Two studies were selected. A total of 451 patients were randomly assigned to Chemo Group (n = 226) versus Control Group (n = 225). Most patients had tumors at clinical stages III/IV (89.1%). Both trials were classified as having low risk of bias. No significant overall benefit in favor of induction chemotherapy was found regarding loco-regional recurrence, disease-free survival and overall survival. A subgroup analysis of individual data from cN2 patients showed statistically significant overall survival benefit in favor of induction chemotherapy. The included studies did not directly compare toxicity between the groups and no statistical analysis was performed regarding safety outcomes. **CONCLUSIONS:** Based on the available studies, induction chemotherapy when administered before surgery with curative intent did not improve clinical outcomes in locoregionally advanced oral cavity cancers patients. Clinically assessed N2 patients might benefit from induction chemotherapy.

**Descriptors:** Mouth neoplasms; Induction chemotherapy; Surgery; Adjuvant radiotherapy; Prognosis; Survival; Treatment; Review; Meta-analysis

# 1 INTRODUÇÃO

---

### **1.1 Epidemiologia e fatores de risco do câncer de cavidade oral**

O câncer de cabeça e pescoço (CCP) é a quinta neoplasia mais comum no mundo <sup>(1)</sup> e apresenta taxa de incidência em homens que ultrapassa 20 por 100.000 habitantes em países como Brasil, Itália, França, Espanha e Estados Unidos <sup>(2)</sup>. Estima-se que, em todo o mundo, ocorram 263.000 casos novos por ano de câncer de cavidade oral e o número de mortes aproxima-se de 127.000/ano <sup>(3)</sup>. No Brasil, estimaram-se 11.280 casos novos de câncer da cavidade oral em homens e 4.010 em mulheres, para o ano de 2014. Isso corresponde a uma taxa de incidência de 11,54 casos novos a cada 100.000 homens e 3,92 a cada 100.000 mulheres <sup>(4)</sup>.

Com frequência, o diagnóstico desses tumores é realizado em estádios clínicos avançados da doença, o que determina um maior número de casos com prognóstico reservado e aumento da taxa de sequelas com consequente redução das taxas de sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes <sup>(5)</sup>. A prevalência e o prognóstico dos tumores de cavidade oral são dependentes de múltiplas variáveis, como exposição aos fatores de risco, características moleculares do tumor, estadiamento clínico, comorbidades, tratamento realizado, entre outros <sup>(6)</sup>.

Os fatores de risco relacionados com os carcinomas de cavidade oral são múltiplos, incluindo fatores genéticos e aqueles ligados ao meio ambiente, ao trabalho e aos hábitos de vida, como etilismo, tabagismo e dieta.



---

Aproximadamente 80% dos pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral têm histórico de exposição crônica ao tabaco e ao álcool. Esses agentes podem provocar alterações genéticas, contribuindo com a patogenia por induzir mutações tanto em oncogenes como em genes supressores do tumor <sup>(7)</sup>.

Os fumantes têm um risco de 5 a 25 vezes maior de desenvolver câncer quando comparados aos não fumantes <sup>(7, 8)</sup>, existindo relação dose-resposta. O risco aumenta durante o período de consumo do tabaco e diminui gradualmente após a interrupção do vício, não guardando essa relação após 20 anos de cessação do fumo <sup>(9)</sup>. A exposição passiva ao fumo também pode ser um fator contribuinte para instalação da neoplasia <sup>(10)</sup>.

O consumo de álcool aumenta o risco de câncer do trato aerodigestivo superior <sup>(11)</sup>. O risco relativo também parece ser dose-dependente <sup>(12, 13)</sup>. Existem evidências de uma possível interação de risco entre a suscetibilidade genética e o etilismo, principalmente em pessoas com polimorfismo das enzimas aldeído desidrogenase e álcool desidrogenase <sup>(14, 15)</sup>.

Outro fator de risco relacionado à patogenia dos CCP é infecção viral pelo papilomavírus humano (HPV) <sup>(16-18)</sup>, particularmente em pacientes com idade inferior a 40 anos <sup>(19)</sup>.

O genoma do HPV contém dois oncogenes (E6 e E7). Suas expressões inativam, respectivamente, as proteínas p53 e do retinoblastoma (RB). Isso causa alteração da regulação do ciclo celular das células infectadas, podendo estar correlacionada com a carcinogênese <sup>(19, 20)</sup>. Os tumores HPV positivos apresentam maiores taxas de resposta à radioterapia e melhor prognóstico

quando comparados aos HPV negativos, que são mais radiorresistentes <sup>(21)</sup>. É importante ressaltar que os tumores HPV associados poucas vezes surgem na língua oral ou em outro sítio na cavidade oral; eles estão principalmente relacionados com os tumores de orofaringe <sup>(22)</sup>.

Outro fator classicamente associado ao desenvolvimento do CCP é a exposição ocupacional a agentes como percloroetileno, formaldeído, amianto, pesticidas, fibras sintéticas, cimento e hidrocarbonetos aromáticos <sup>(23-25)</sup>.

A suscetibilidade genética também pode desempenhar um papel importante na carcinogênese, uma vez que apenas uma parcela de pessoas expostas aos fatores de risco desenvolve câncer e indivíduos com histórico familiar têm maior risco de neoplasia <sup>(26, 27)</sup>. Pessoas expostas a radiação prévia têm um risco aumentado de desenvolver câncer de cabeça e pescoço <sup>(28)</sup>.

## **1.2 Anatomia da cavidade oral**

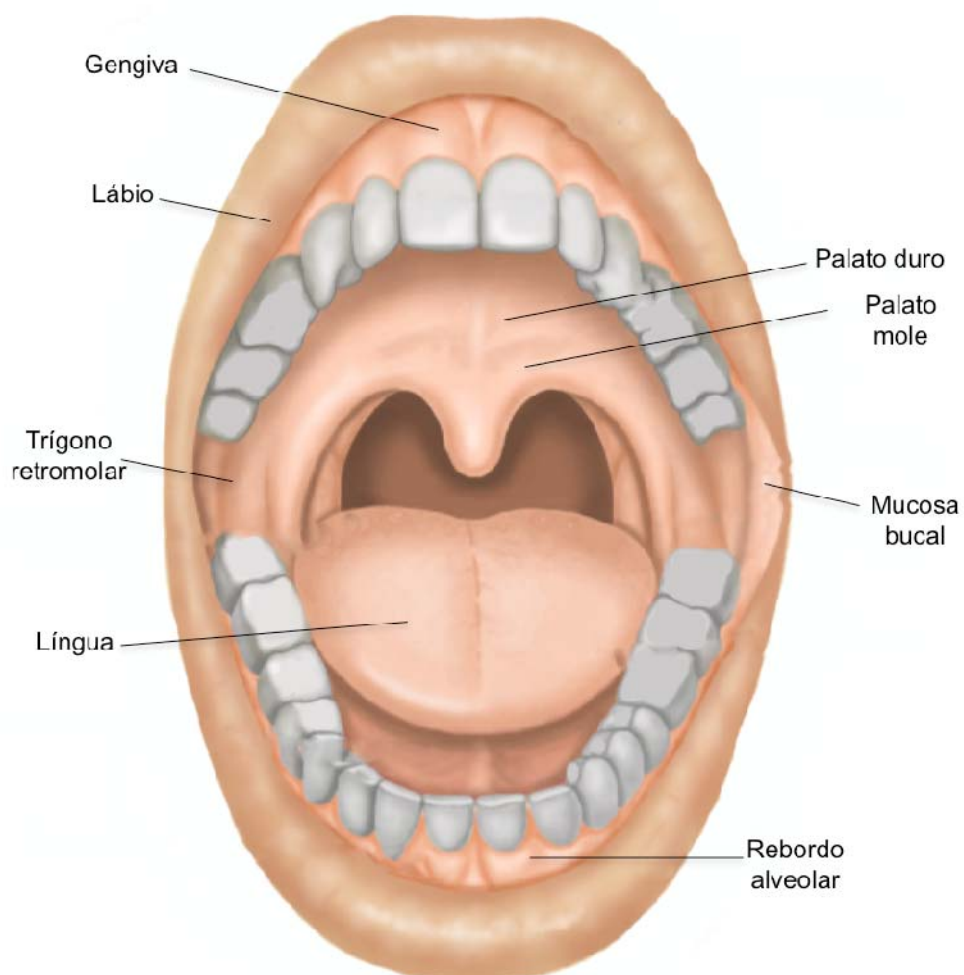
A cavidade oral compreende a língua oral, o palato duro, o assoalho da boca, os lábios, os alvéolos maxilares e mandibulares, o trígono retromolar e as regiões genianas (bucomassetéricas). A cavidade oral localiza-se anteriormente ao palato mole, às papilas da língua e aos pilares anteriores das tonsilas <sup>(29)</sup> (Figura 1). Devido à diferente etiologia (exposição solar) e ao comportamento biológico (menos agressivos), os tumores de lábio geralmente são estudados separadamente dos da cavidade oral.

---

A língua oral é formada pelos dois terços anteriores da língua (língua móvel); é limitada pelas papilas circunvaladas na porção posterior. O assoalho bucal abrange toda a região da mucosa que recobre o sulco entre a face lingual da gengiva inferior e a língua (em profundidade situa-se o músculo hióideo). O músculo milo-hióideo divide dois espaços: espaço sublingual (contém fibras musculares extrínsecas, nervos – glossofaríngeo, hipoglosso, lingual –, vasos e glândula sublingual) e espaço submandibular (contém glândulas submandibulares e linfonodos) <sup>(29-31)</sup>.

O palato duro compreende o teto da boca e constitui-se basicamente pelos ossos palatinos e osso maxilar aderidos à mucosa. As gengivas superior e inferior recobrem os respectivos alvéolos dentários. Os trógonos retromolares são limitados pelos torus gengivais inferiores e superiores, têm formato triangular e recobrem a borda anterior do ramo ascendente da mandíbula de cada lado.

A mucosa oral compreende a porção interna dos lábios e da bochecha, prolonga-se até a transição com as áreas retromolares posteriormente e os sulcos gengivojugais e gengivolabiais inferiores e superiores.



**Figura 1** - Anatomia da cavidade oral

### 1.3 Patologia

Diversas alterações celulares potencialmente carcinogênicas podem ocorrer antes de se instalar o câncer propriamente dito. A leucoplasia, caracterizada por hiperparaqueratose, está geralmente associada à hiperplasia epitelial subjacente. Na ausência de alterações displásicas, a probabilidade de transformação maligna é baixa. A eritroplasia, caracterizada por manchas superficiais avermelhadas próximas à mucosa normal, está associada com displasia epitelial e com carcinoma *in situ* ou invasivo em até 90% dos casos. As displasias, que são caracterizadas pela presença de mitoses e nucléolos proeminentes, estão associadas com a progressão para câncer invasivo em aproximadamente 25% dos casos <sup>(32)</sup>.

A maioria dos tumores malignos de cavidade oral (95%) é constituída pelo carcinoma de células escamosas. Outras histologias como tumores de glândulas salivares menores (adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide, adenoide cístico), melanoma <sup>(33)</sup>, carcinoma de células pequenas, plasmocitomas, sarcomas e linfomas são entidades infrequentes. Os subtipos benignos que podem ser encontrados são papiloma, cisto de retenção, fibroma, lipoma, hemangioma, linfangioma, neuroma e tumores de glândulas salivares menores (principalmente o adenoma pleomórfico). Linfomas não Hodgkin compreendem 5% das neoplasias malignas de tonsila e raramente são encontrados na cavidade oral <sup>(34)</sup>.

## 1.4 Diagnóstico

O exame clínico do tumor primário baseia-se em inspeção e palpação. Todas as anormalidades devem ser reportadas, tais como irregularidades na mucosa e presença de secreções e sangramento. A palpação do pescoço (níveis I a V) deve ser realizada como parte integrante do exame clínico. Alguns exames de imagem podem ser solicitados para auxiliar a avaliação do grau de invasão local, a presença de acometimento linfonodal regional e/ou metástases. Embora não sejam obrigatórios como parte do estadiamento, eles são, em geral, adicionados para fins de planejamento de tratamento <sup>(35, 36)</sup>. A ultrassonografia tem pouca utilidade na avaliação do tumor primário, porém pode ser usada na pesquisa de linfonodos cervicais <sup>(37)</sup>. A tomografia computadorizada permite a avaliação de linfonodos do pescoço e também investiga o grau de invasão óssea nos tumores avançados <sup>(38)</sup>. A ressonância magnética tem o objetivo de avaliar as partes moles e também detectar a presença de invasão intracraniana e em base do crânio <sup>(39)</sup>. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-TC) pode ser útil aos pacientes com doença locorregional avançada, especialmente para aqueles com extenso comprometimento linfonodal e/ou invasão extracapsular <sup>(40, 41)</sup>, pois pode mudar o manejo terapêutico em quase 14% dos doentes que apenas fizeram exames de imagem convencionais <sup>(42)</sup>.

A rinoscopia posterior e a laringoscopia, ou a nasofibrolaringoscopia, são importantes para avaliar a extensão do tumor para a laringe e nasofaringe.

Toda lesão suspeita deve ser biopsiada para definição diagnóstica e nenhum tratamento oncológico deve ser prescrito antes da confirmação histológica de malignidade.

Os diagnósticos diferenciais de carcinoma epidermoide incluem gengivite e estomatite necrotizante aguda, candidíase oral crônica, doenças granulomatosas (tuberculose, histoplasmose, blastomicose, leishmaniose, histiocitose, sarcoidose), tumores benignos, vasculites (granulomatose) e neoplasias malignas do tecido linfoide (doença de Hodgkin, linfoma histiocítico, linfoma de Burkitt, micose fungoide) <sup>(43)</sup>.

## 1.5 Estadiamento

O estadiamento dos tumores de cabeça e pescoço foi proposto pela American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela Union for International Cancer Control (UICC) <sup>(44)</sup> e leva em consideração o tamanho tumoral (T), a disseminação para linfonodos regionais (N) e a presença ou não de metástase à distância (M). É recomendado para o estadiamento de todos os tipos de carcinoma excluindo os tumores não epiteliais (melanomas, sarcomas, entre outros).

De forma geral, tem-se:

- T1:  $\leq 2$  cm;
- T2:  $> 2$  e  $\leq 4$  cm;
- T3:  $> 4$  cm;
- T4a: invasão de estruturas adjacentes;

*Cavidade oral - invasão da cortical óssea (mandíbula ou maxila), camada muscular profunda da língua, seio maxilar e pele da face.*

*Lábios - invasão da cortical óssea, base da língua, nervo inferior alveolar, pele da face.*

- T4b: invasão das lâminas pterigóideas, do espaço mastigatório, da base de crânio ou envolvimento da carótida interna;
- N0: ausência de metástase linfonodal;
- N1: linfonodo único ipsilateral  $\leq 3$  cm;
- N2:
  - N2a: linfonodo único ipsilateral  $> 3$  cm e  $\leq 6$  cm;
  - N2b: linfonodos ipsilaterais múltiplos  $\leq 6$  cm;
  - N2c: linfonodos bilaterais ou contralaterais  $\leq 6$  cm;
- N3: linfonodo(s)  $> 6$  cm;
- M0: sem metástases à distância;
- M1: metástases à distância.

Estadiamento agrupado:

- Estádio I: T1N0M0;
- Estádio II: T2N0M0;
- Estádio III: T3N0M0 ou T1-3N1M0;
- Estádio IVA: T4aN0-1M0 ou T1-T4aN2M0;
- Estádio IVB: T4b qualquer N M0 ou qualquer T N3M0;
- Estádio IVC: qualquer T qualquer N M1.



## 1.6 Princípios gerais do tratamento oncológico

### 1.6.1 Cirurgia

Desde a antiguidade, existem relatos de procedimentos cirúrgicos para a abordagem dos tumores, conforme pode ser visto em papiros egípcios de 1800 a.C.

Entretanto, os procedimentos cirúrgicos mais elaborados foram factíveis somente após o desenvolvimento da anestesia geral no século XIX. Data de 1874 a primeira laringectomia total relatada por Billroth, sendo esse um importante marco da cirurgia de cabeça e pescoço <sup>(45)</sup>.

Ainda no final do século XIX, foram organizados princípios fundamentais de cirurgia oncológica após a publicação de Halsted que descreveu a mastectomia radical com ressecção dos linfonodos axilares em monobloco. Posteriormente, em 1905 e em 1906, Crile desenvolveu importantes fundamentos especificamente relacionados com as técnicas de tratamento cirúrgico nos pacientes com câncer de cabeça e pescoço <sup>(46)</sup>.

Principalmente após a Segunda Guerra Mundial, diversos procedimentos cirúrgicos foram desenvolvidos respeitando os princípios halstedianos, o que culminou com o surgimento de cirurgias em monobloco (*pull-through*, operação composta e operação comando). Essa etapa da evolução das técnicas de cirurgia de cabeça e pescoço foi marcada pelos bons resultados dos procedimentos ablativos <sup>(47)</sup>.

O desenvolvimento de técnicas de reconstrução ajudou a superar as maiores limitações das cirurgias de cabeça e pescoço, em que se destacam os

retalhos frontal de McGregor, deltopeitorais de Backanjan, miocutâneos de Aryian e Demergasso e, mais recentemente, os transplantes microcirúrgicos<sup>(48-51)</sup>.

O grande êxito das reconstruções foi seguido de um enorme alento pelo aumento da radicalidade dos procedimentos ablativos, entre os quais se ressaltam as cirurgias de base de crânio, esvaziamentos ampliados de linfonodos cervicais e cirurgias de resgate. Concomitantemente, o conhecimento mais amplo das neoplasias, através do melhor entendimento anatômico e de biologia tumoral, possibilitou o desenvolvimento de equipamentos e técnicas cirúrgicas eficientes e menos mórbidas, como os esvaziamentos cervicais seletivos, pesquisa do linfonodo sentinela, acessos transfaciais tipo *degloving*, ressecções endoscópicas a *laser*, cirurgias endoscópicas nasosinusais, cirurgia robótica, entre outras.

#### **1.6.1.1 Aspectos gerais da cirurgia para os tumores de cavidade oral**

A abordagem cirúrgica para o tratamento dos pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral consiste em ressecção ampla com margem tridimensional de pelo menos 1 cm, associada ou não com o esvaziamento cervical em monobloco ou dibloco, seguida de reconstrução imediata<sup>(52, 53)</sup>.

As técnicas de cirurgia disponíveis normalmente envolvem as vias transoral e/ou transcervical. A mandibulectomia também pode ser utilizada principalmente em casos em que há necessidade de se obter margens

cirúrgicas adequadas em lesão de grande volume. A traqueostomia é normalmente necessária para se garantir a permeabilidade da via aérea, uma vez que edema local de grande monta pode se instalar devido à extensiva manipulação cirúrgica <sup>(52)</sup>.

No que se refere à reconstrução, diversas opções podem ser consideradas, como retalhos de língua, enxerto cutâneo livre, retalho muscular de masseter, retalho miomucoso de bucinador, retalho nasogeniano, retalhos dermogordurosos, retalhos miocutâneos, reconstruções microcirúrgicas e próteses. A escolha da técnica de reconstrução depende do tipo de defeito e de fatores relacionados com as condições clínicas dos pacientes <sup>(54, 55)</sup>.

### **1.6.2 Quimioterapia**

Em meados da década de 1950, houve o desenvolvimento de estratégias de tratamento que envolviam agentes quimioterápicos na abordagem do câncer hematológico e em um número reduzido de tumores sólidos <sup>(56)</sup>. Configurou-se, dessa forma, o princípio de que os agentes quimioterápicos poderiam ser incorporados aos protocolos de tratamento combinados com radioterapia e cirurgia com o racional de se obter melhores resultados terapêuticos.

Entretanto, desde o início, as principais dificuldades para o emprego clínico da quimioterapia relacionavam-se ao desenvolvimento de resistência celular aos fármacos, bem como às altas taxas de toxicidade aos tecidos normais. O conhecimento da biologia molecular possibilitou compreender

---

múltiplos perfis de expressão gênica de células malignas e de tecidos normais, tendo papel salutar na identificação de diversos mecanismos por meio dos quais os agentes quimioterápicos desempenhavam seus efeitos antitumorais. Ademais, através dos conceitos moleculares e genéticos das células tumorais, pode-se entender a quimiossensibilidade à terapêutica sistêmica, além de possibilitar o desenvolvimento de drogas dirigidas a alvos mais específicos <sup>(57)</sup>.

Atualmente, a quimioterapia pode ser empregada em quatro principais contextos: (a) tratamento primário; (b) tratamento de indução (neoadjuvante); (c) tratamento concomitante a radioterapia (radioquimioterapia); (d) tratamento adjuvante.

A quimioterapia primária se relaciona à abordagem sistêmica empregada como terapêutica exclusiva nas situações em que os pacientes apresentam tumores avançados nos quais não há tratamento alternativo. Essa é a terapia que normalmente se emprega nos pacientes metastáticos com o objetivo de paliar sintomas, melhorar a qualidade de vida e tentar bloquear temporariamente a progressão da doença. A quimioterapia primária pode ser curativa em apenas uma porção muito pequena de pacientes com doença avançada, como aqueles diagnosticados com linfomas, leucemias, tumores de células germinativas e tumor de Wilms <sup>(58)</sup>.

A quimioterapia neoadjuvante refere-se ao uso de agentes terapêuticos antes do tratamento principal. Tem como objetivo a redução do volume e extensão do tumor antes do tratamento radical, ou seja, é empregada em situações nas quais o câncer esteja localizado e os tratamentos locais (cirurgia

e/ou radioterapia, por exemplo) sejam factíveis, porém não sejam considerados completamente eficazes <sup>(59)</sup>.

A quimioterapia concomitante a radioterapia relaciona-se com o emprego das duas modalidades de tratamento simultaneamente.

A quimioterapia adjuvante refere-se ao tratamento sistêmico após a abordagem radical local. Ela tem o objetivo de reduzir as taxas de recorrência local e à distância decorrentes, sobretudo da disseminação de micrometástases ocultas.

Vale ressaltar que muitos dos protocolos dos principais ensaios clínicos que envolveram os pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço localmente avançado utilizaram os termos quimioterapia primária, quimioterapia de indução e quimioterapia neoadjuvante como sinônimos. Assim, por ser amplamente utilizado na literatura mundial, o termo adotado no presente estudo para se referir a “quimioterapia neoadjuvante” foi “quimioterapia de indução”.

#### **1.6.2.1 Princípios de agentes quimioterápicos combinados e interações entre quimioterapia e radioterapia**

Normalmente, os agentes quimioterápicos isolados com doses clinicamente toleráveis não são efetivos. A partir do reconhecimento de drogas ativas de diferentes classes foi possível instituir protocolos de quimioterapia combinada com diversos agentes. Observou-se que os esquemas de quimioterapia combinada eram mais eficazes por promover morte tumoral

---

máxima dentro do limite de toxicidade de tolerância, além de impedirem e/ou adiarem o desenvolvimento de resistência celular <sup>(60, 61)</sup>.

A maioria dos protocolos de tratamento com agentes quimioterápicos combinados foi arquitetada em torno da cinética de recuperação da medula óssea em resposta à exposição à quimioterapia, uma vez que a mielossupressão era a toxicidade limitante para grande parte das drogas padrões. Nesse sentido, observou-se um avanço significativo ao se adicionar fatores estimulantes de colônias (moléculas de longa duração pegfilgrastima e filgrastima, por exemplo), uma vez que essas substâncias atuam acelerando a recuperação da medula óssea e diminuindo as taxas de mielossupressão grave <sup>(62)</sup>.

A combinação de quimioterapia e radioterapia é empregada há anos na abordagem de diversos tumores. Sabe-se que o tratamento como radioquimioterapia é muitas vezes superior em termos de controle local e sobrevida global quando comparado com o tratamento com radioterapia exclusiva <sup>(63)</sup>. Isso se deve à ação dos agentes quimioterápicos citotóxicos, que atuam reduzindo o número de células tumorais que também as sensibilizam aos efeitos da radioterapia. Além disso, algumas drogas podem sobrepujar mecanismos de resistência à radioterapia e são muitas vezes competentes para atuar sobre metástases à distância em virtude do efeito sistêmico que exercem.

Dentre os quimioterápicos mais estudados nos tumores de cabeça e pescoço em associação com a radioterapia, destacam-se os análogos da platina, o 5-fluorouracil (5-FU) e os taxanos <sup>(64)</sup>.

---

Os análogos da platina formam um grupo de agentes de maior relevância e aplicabilidade. A cisplatina é o protótipo dessa classe de quimioterápicos e é reconhecidamente uma das drogas de maior poder radiosensibilizante. Seu mecanismo de ação envolve a inibição da transcrição do RNA e da replicação do DNA. Quando a droga é associada com a radioterapia, ocorrem diversas interações que podem auxiliar na condução da morte celular tumoral, tais como: a) absorção pela cisplatina de radicais livres formados na interação da radiação com o tecido, que atua assistindo na fixação do dano potencialmente reparável; b) alterações no ciclo celular e inibição do reparo de lesões induzidas pela radioterapia <sup>(65)</sup>.

O 5-FU, um análogo do uracil, é uma fluoropirimidina que, quando associada à radioterapia, tem ação citotóxica por diferentes mecanismos, como inibir a função da timidilato sintetase e, conseqüentemente, a síntese de DNA <sup>(66)</sup>.

Os taxanos têm a capacidade de manter as células nas fases M e G2 do ciclo celular, que são os períodos de maior radiosensibilidade, potencializando, assim, o efeito da radioterapia. Outra ação que os taxanos podem desempenhar é induzir as células à apoptose. Nos tumores de cabeça e pescoço, o agente quimioterápico mais estudado é o docetaxel <sup>(67)</sup>.

### **1.6.2.2 Principais esquemas de quimioterapia em câncer de cavidade oral**

#### **Quimioterapia e radioterapia concomitantes**

O esquema de tratamento consiste em radioterapia concomitante com cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup>, endovenosa no dia 1 - D1, dia 22 - D22 e dia 43 - D43)<sup>(64)</sup>.

#### **Quimioterapia de indução com duas drogas**

A quimioterapia de indução normalmente consiste em três ciclos de cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, no D1) com paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, no D1), administrados a cada 21 dias. Se os pacientes forem tratados em protocolo não cirúrgico, após 3 a 8 semanas da quimioterapia de indução, eles recebem radioquimioterapia. A quimioterapia consiste em cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, em 2 horas, nos D1, D22 e D43 ou, alternativamente, 30 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, em 1 hora, semanalmente, por 6-7 semanas), administrada concomitantemente à radioterapia<sup>(64)</sup>.

#### **Quimioterapia de indução com três drogas**

A quimioterapia de indução é normalmente realizada em três ciclos com cisplatina (75 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, no D1), fluoruracila (750 mg/m<sup>2</sup>/dia endovenosa, por infusão contínua, do D1 ao D5) e docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, no D1, a cada 3 semanas). Se os pacientes forem tratados em protocolo não cirúrgico, após 3 a 8 semanas da quimioterapia de indução, eles



recebem radioquimioterapia. A quimioterapia consiste em cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, em 2 horas, nos D1, D22 e D43 ou, alternativamente, 30 mg/m<sup>2</sup> endovenosa, em 1 hora, semanalmente, ou ainda carboplatina AUC 1,5-2 semanal), administrada concomitantemente à radioterapia <sup>(64)</sup>.

### 1.6.3 Radioterapia

Após as descobertas dos raios X (Wilhem Conrad Röntgen, 1895), da radioatividade natural do urânio (Henri Becquerel, 1896) e obtenção de seus produtos, como polônio e rádio (Pierre e Marie Curie, 1898), a radiação ionizante passou a ser empregada na medicina para o tratamento de doenças <sup>(68)</sup>.

Do ponto de vista prático, as radiações podem ser divididas em ionizantes e não ionizantes. As primeiras são hábeis em promover o fenômeno da ionização, ou seja, ao interagir com o meio, promovem a ejeção de elétrons da órbita do átomo; as segundas não têm energia capaz de realizar ionização <sup>(68, 69)</sup>.

A radioterapia utiliza radiação ionizante para o tratamento de doenças malignas. Existem, basicamente, duas formas de radioterapia:

- **Teleterapia** (*tele* do latim “a uma distância”), conhecida como radioterapia externa, é realizada com uso de aceleradores lineares, aparelhos de cobalto, entre outros. Nessa técnica, existe uma distância física entre o paciente e a fonte da radiação.

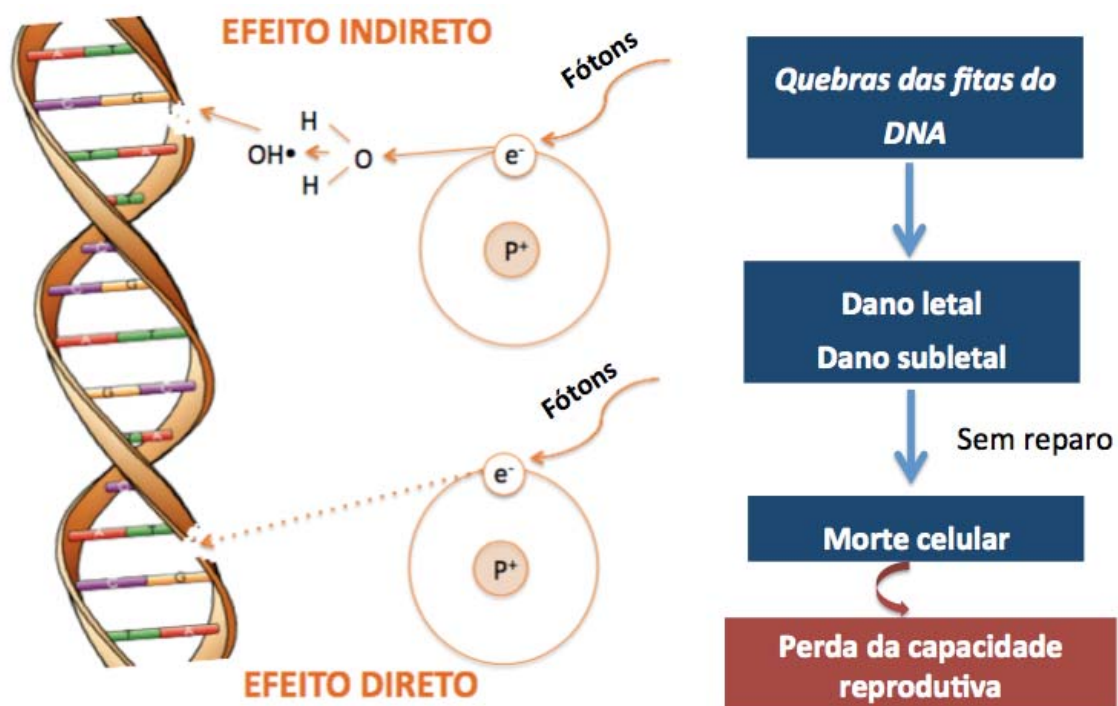
- **Braquiterapia** (*brachys* do grego “em contato”), onde geralmente são utilizadas fontes de radiação em contato direto com os tecidos a serem irradiados.

O objetivo da radioterapia é destruir o tecido neoplásico e preservar tanto quanto possível as estruturas normais adjacentes. O conhecimento dos mecanismos envolvidos nos efeitos biológicos das radiações ionizantes tem auxiliado no desenvolvimento de tratamentos cada vez mais seguros e eficazes.

#### **1.6.3.1 Mecanismo de ação da radiação ionizante**

A radiação ionizante interage com células e tecidos basicamente de duas formas. A primeira ocorre após absorção da energia da radiação pelo meio biológico, ejeção de elétrons e interação direta dos elétrons ejetados com componentes celulares como DNA, proteínas e lipídios, provocando alterações estruturais e funcionais; esse é chamado de efeito direto e corresponde a cerca de 30% do efeito biológico total. O outro mecanismo, que é o predominante, deve-se à interação da radiação e ejeção de elétrons da água, um dos principais componentes de nossas células, levando à produção de radicais livres, e denominado efeito indireto (Figura 2). O principal radical livre oxidante, resultante da radiólise da água, é a hidroxila. A dupla hélice do DNA pode ser danificada pela ação dos radicais livres que quebram as ligações químicas em busca de um elétron que lhes confira equilíbrio eletrônico, exatamente por se encontrarem em estado eletricamente desbalanceado. A presença do oxigênio

induz à formação de radicais livres peroxidantes que não retornam à estrutura química original. Assim, considera-se que o oxigênio “fixa” a lesão radioinduzida aumentando a radiosensibilidade <sup>(68)</sup>.



**Figura 2** – Efeito biológico da radiação

O DNA é um dos principais alvos da radiação e a quebra das fitas de dupla hélice pode ser irreversível, levando à morte celular. A lesão que causa esse dano irreversível é chamada de letal, diferente da subletal, quando existe possibilidade de reparo (Figura 2). Além das quebras, podem também ocorrer rearranjos cromossômicos resultando em fragmentos acêntricos, dicêntricos e anéis (aberrações instáveis), além de translocações e inversões (aberrações

estáveis) <sup>(70)</sup>. Ainda, a peroxidação lipídica nas membranas celulares pode resultar em alterações funcionais e ativação da sinalização de morte celular <sup>(70)</sup>.

### **1.6.3.2 Radiação ionizante, ciclo celular e morte celular**

A sensibilidade à radiação é diferente em cada fase do ciclo celular. As fases G2 e mitose (M) são as mais sensíveis; a maior fixação do dano deve-se à grande compactação da cromatina, o que resulta em maior probabilidade de interação com a radiação, dificulta o acesso de enzimas de reparo e o consequente aumento da radiosensibilidade <sup>(68)</sup>.

Em contrapartida, a fase de síntese (S) é a de menor sensibilidade, muito provavelmente em função da duplicidade e descompactação do DNA, e ao “pico” da enzima DNA-PKc envolvida no reparo de quebras duplas <sup>(68)</sup>. As fases G1 e G2 são os chamados *checkpoints* do ciclo celular, nos quais as células podem reparar lesões antes da duplicação do DNA e da mitose, respectivamente <sup>(70)</sup>.

A radiação induz a morte clonogênica e a morte programada, sendo a apoptose um dos principais mecanismos. A morte clonogênica ocorre quando a célula irradiada se divide uma ou duas vezes e transmite aberrações letais para as células “filhas”, que ficam estéreis e incapazes de realizar mitoses. Para tecidos com baixa atividade proliferativa, considera-se morte clonogênica a perda de função. As células ficam com aspecto morfológico normal por um tempo antes de serem fagocitadas. A morte clonogênica impede a repopulação do tumor e é relevante para o controle local da doença. Quanto à apoptose

radioinduzida, a sinalização via p53 constitui importante mecanismo, apesar de existirem caminhos independentes da ativação desta proteína. Após detecção das quebras duplas do DNA, a proteína p53 é ativada, atua como fator de transcrição e induz proteínas (bax, por exemplo), iniciando o processo apoptótico. Sabe-se que baixas doses de radiação induzem à apoptose; altas doses, à morte não apoptótica <sup>(71)</sup>.

A resposta dos tecidos à radiação pode ser precoce (aguda) ou tardia. Tecidos de resposta rápida apresentam alterações nas primeiras semanas após iniciada a radioterapia, possuem alto índice de proliferação celular, alta suscetibilidade à morte clonogênica e/ou à apoptose. São alguns exemplos desses tecidos: pele, mucosas, tecido hematopoiético, tecido linfóide, aparelho digestivo e tumores malignos <sup>(69)</sup>.

Os tecidos de resposta lenta apresentam alterações em meses a anos após o término da irradiação. De modo geral, eles apresentam baixa atividade mitótica, capacidade de reparo desde que a tolerância seja respeitada e menor suscetibilidade à apoptose. A resposta lenta está mais associada à morte clonogênica, à perda da atividade metabólica e à alteração vascular que leva à diminuição da oxigenação tecidual. Alguns exemplos são: tecidos nervoso, muscular e ósseo <sup>(68, 69)</sup>.

Os campos de radiação são, na maioria das vezes, localizados. É inevitável, porém, que porções de tecido normal estejam contidas na área a ser irradiada. Dessa forma, é fundamental respeitar a tolerância dos tecidos normais adjacentes para minimizar a probabilidade de danos irreversíveis. A

---

dose de tolerância depende do tecido envolvido, do volume irradiado, do tipo de radiação e do fracionamento da dose empregados <sup>(72)</sup>.

### **1.6.3.3 Aspectos gerais da radioterapia para os tumores de cavidade oral**

A radioterapia evoluiu nas últimas décadas graças à utilização combinada de métodos de imagem e sistemas de planejamento com cálculo da distribuição da dose.

O primeiro método de imagem utilizado foi a radiografia simples, em que é visualizada somente a estrutura óssea do paciente para a inferência sobre quais locais devem ser tratados e quais devem ser protegidos, sendo a dose calculada em apenas um ponto da radiografia. Este método é chamado de radioterapia bidimensional (também referida como convencional ou 2D) <sup>(73)</sup>.

Quando a tomografia computadorizada foi introduzida como método de imagem para planejamento, passou a ser possível determinar com maior precisão o local a ser tratado, uma vez que o tumor, as áreas de risco para recidiva (como drenagens linfonodais) e os órgãos em risco são definidos e visualizados volumetricamente. Os sistemas de planejamento passaram então a demonstrar a distribuição da dose sobre a região irradiada também de maneira volumétrica. Essa forma de planejamento de radioterapia é conhecida como técnica tridimensional conformada (3D). Além de o programa de computador mostrar a distribuição da dose de radiação no interior do corpo do paciente, ele cria gráficos com a intensidade de dose ao longo de cada

estrutura. Isso permite conhecer a informação da potencial toxicidade do tratamento sobre os órgãos e se o tumor está sendo ou não adequadamente tratado <sup>(73)</sup>.

A técnica conformada permitiu avaliar a dose nos locais irradiados, mas não propiciava maneiras de proteger os órgãos em risco da irradiação indesejada. Para solucionar este problema foi desenvolvida a técnica de modulação do feixe de radiação (IMRT), a qual permite que a dose prescrita possa se “moldar” à forma do local a ser irradiado, permitindo máxima proteção das áreas que não se deseja tratar <sup>(73)</sup>.

#### **1.6.3.3.1 Tratamento radical**

Para a definição dos volumes de tratamento em pacientes que recebem radioterapia com intenção radical, tem-se as seguintes recomendações <sup>(74)</sup>.

##### **Volume grosseiro tumoral (GTV)**

Consiste na área do tumor primário e regiões de acometimento linfonodal definidas por avaliação clínica e radiológica.

##### **Volume alvo clínico (CTV)**

Consiste na região com alta probabilidade de extensão tumoral não mensurável clínica e radiologicamente, ou seja, corresponde à área de doença subclínica (microscópica). A específica definição de cada volume de tratamento depende da extensão e da localização do tumor primário.

Para os casos de doença lateralizada em que apenas o pescoço ipsilateral está envolvido, a inclusão da região cervical contralateral é indicada quando o envolvimento ipsilateral é maior que N1.

Quando os níveis II ou III cervicais estão clinicamente positivos, deve-se incluir no campo de tratamento os níveis cervicais IB e IV. O nível V deve ser acrescentado no pescoço ipsilateral se níveis II – IV estiverem acometidos.

Os linfonodos retrofaríngeos são tratados bilateralmente em todos os casos em que há envolvimento clínico dos níveis cervicais II-IV. O nível VI deve ser tratado em todos os casos com envolvimento clínico do nível IV e V.

### **Volume alvo de planejamento (PTV)**

Para a formação do volume alvo planejado, normalmente acrescenta-se uma margem circunferencial de 3-5 mm do CTV para considerar possíveis erros de posicionamento ou movimentação interna dos órgãos.

#### **1.6.3.3.2 Tratamento adjuvante**

Para a definição dos volumes de tratamento em pacientes que recebem radioterapia com intenção adjuvante, tem-se as seguintes recomendações <sup>(74)</sup>:

### **Volume alvo clínico (CTV) com maior dose**

Consiste nas regiões de tecido com probabilidade de invasão tumoral microscópica. Além disso, o volume de doença pré-operatória e o leito tumoral



devem ser incluídos. Caso presente, considerar também inclusão da região linfonodal com extravasamento extracapsular.

### **Volume alvo clínico (CTV) com menor dose**

Consiste na região de drenagem linfonodal de risco. A específica definição de cada volume de tratamento depende da extensão e da localização do tumor primário. Nos casos avançados, geralmente se englobam os níveis linfonodais bilaterais de I a V com possibilidade de abrangência também dos linfonodos da região retrofaríngea.

### **Volume alvo de planejamento (PTV)**

Para a formação do volume alvo planejado, normalmente acrescenta-se uma margem circunferencial de 3-5mm do CTV para considerar possíveis erros de posicionamento ou movimentação interna dos órgãos.

#### **1.6.3.3.3 Doses e esquemas de prescrição**

##### ***Esquemas para radioterapia com técnicas convencional e conformacial***

- PTV 1 (área de doença grosseira): 70 Gy / 2 Gy por fração.
- PTV 2 (área de alto risco e leito cirúrgico): 60-66 Gy / 2 Gy por fração.
- PTV 3 (áreas linfonodais eletivas): 50Gy / 2 Gy por fração.

### ***Esquemas para radioterapia com IMRT***

#### ***Trinta e três frações:***

- PTV 1 (área de doença grosseira): 69,96 Gy / 2,12 Gy por fração
- PTV 2 (área de alto risco): 59,4 Gy / 1,8 Gy por fração
- PTV 3 (áreas linfonodais eletivas): 54,12 Gy / 1,64 Gy por fração

#### ***Trinta e cinco frações:***

- PTV1 (área de doença grosseira): 70 Gy / 2 Gy por fração
- PTV 2 (área de alto risco): 63 Gy / 1,8 Gy por fração
- PTV 3 (áreas linfonodais eletivas): 56 Gy / 1,6 Gy por fração

## **1.7 Tratamento do carcinoma espinocelular de cavidade oral**

### **1.7.1 Estádio inicial**

Os pacientes com doença em estágio inicial são aqueles com tumores de até quatro centímetros em sua maior dimensão, sem invasão de estruturas adjacentes e sem acometimento linfonodal (estádios I e II).

As opções terapêuticas existentes são cirurgia ou radioterapia exclusiva, uma vez que ambas apresentam taxas de sobrevida e controle local semelhantes. Esses dados são oriundos de séries históricas retrospectivas, pois não existem estudos randomizados prospectivos comparando cirurgia com radioterapia nesse contexto. Sendo assim, as duas formas de tratamento devem ser facultadas e a decisão terapêutica é baseada na disponibilidade de recursos, experiência da equipe médica e na relação morbidade/eficácia associada a cada procedimento <sup>(75)</sup>.

---

A radioterapia pode ser realizada com diferentes técnicas. Tanto a teleterapia quanto a braquiterapia são opções terapêuticas para a abordagem dos pacientes com tumores iniciais <sup>(76)</sup>.

A cirurgia normalmente produz menor morbidade e, muitas vezes, é preferível à radioterapia <sup>(77)</sup>. Os tumores da cavidade oral em estágio inicial são geralmente acessíveis por meio de abordagens transorais tradicionais. Em sua maioria podem ser ressecados com deformidades funcionais e estéticas mínimas, mantendo a função de deglutição e da fala. Margens positivas ou exíguas ( $\leq 5$  mm) após ressecção tumoral estão associadas a um pior prognóstico, sendo mandatória, quando possível no intraoperatório, a reabordagem para se garantir margens cirúrgicas seguras e negativas <sup>(78-80)</sup>.

Quanto à abordagem dos linfonodos cervicais, o tratamento eletivo do pescoço era até recentemente um tema ainda controverso <sup>(81)</sup>. Alguns autores demonstraram altas taxas (45%) de metástase linfonodal microscópica em pacientes com tumor inicial de cavidade oral <sup>(82-86)</sup>. Para os pacientes com doença estágio I, as taxas de incidência de metástases cervicais ocultas são inferiores a 20%. A espessura do tumor pode ser um parâmetro útil para a previsão de metástases ocultas, especialmente em tumores de língua oral. A maioria dos estudos apontou que a espessura do tumor maior do que 2 a 4 mm está associada com o maior risco de acometimento cervical e pode impactar negativamente nas taxas de recorrência local e sobrevida global <sup>(87, 88)</sup>. Para os pacientes com doença estágio II, a preocupação com o acometimento linfonodal se impõe de forma mais robusta. O papel da dissecação linfonodal eletiva nos pacientes com tumor inicial de cavidade oral foi estabelecido após a

publicação de um estudo randomizado fase III que demonstrou ganho estatisticamente significativo em sobrevida livre de doença e sobrevida global nos pacientes que foram submetidos a esse procedimento <sup>(89)</sup>.

Para os pacientes que fazem teleterapia, o mesmo raciocínio deve ser empregado para a indicação de irradiação das cadeias linfonodais <sup>(90-92)</sup>.

Apesar de a abordagem linfonodal cirúrgica eletiva ser o padrão para avaliar metástase oculta, a biópsia do linfonodo sentinela é uma reconhecida alternativa que pode ser empregada nos pacientes com câncer de cavidade oral estágio I e II <sup>(93)</sup>.

Após cirurgia, o tratamento adjuvante com radioterapia é indicado para os pacientes com tumores T3/T4, presença de margens cirúrgicas exíguas, linfonodos positivos, invasão perineural, invasão linfovascular e/ou acometimento linfonodal nos níveis IV-V. A adjuvância com radioquimioterapia é indicada na presença de margens positivas e/ou extravasamento extracapsular tumoral linfonodal <sup>(94-97)</sup>.

### **1.7.2 Estádio avançado**

Os pacientes com doença em estágio avançado são aqueles com tumores T3 ou T4 sem comprometimento linfonodal ou com envolvimento cervical linfonodal independente do estágio T, mas sem metástases à distância (estádios III a IVB). Dentro desse grupo podem existir dois subgrupos clinicamente distintos: pacientes com doença ressecável ou irressecável.

Não existem bons ensaios clínicos randomizados para definir uma estratégia de tratamento ideal para pacientes com câncer de cavidade oral em estádios III a IVB. As recomendações de tratamento são baseadas em estudos que incluíram um grande número de pacientes com tumores primários em outros sítios da cabeça e pescoço e de estudos retrospectivos. O tratamento é normalmente multidisciplinar e envolve cirurgia, radioterapia e quimioterapia, uma vez que a abordagem monoterápica está associada com altas taxas de recorrência local <sup>(75)</sup>.

A cirurgia é geralmente recomendada como terapia inicial para os tumores da cavidade oral localmente avançados <sup>(98)</sup>. Na maioria dos casos, a reconstrução após ressecção tumoral é factível, o que resulta em satisfatórios resultados funcionais. O tratamento adjuvante com radioterapia ou radioquimioterapia deve ser fortemente considerado pelo alto risco de recorrência local <sup>(99)</sup>. Na presença de doença T3 ou T4, invasão perineural e/ou invasão vascular, deve-se indicar radioterapia adjuvante exclusiva. Entretanto, na presença de outros fatores de risco, como extravasamento extracapsular do tumor linfonodal e margens cirúrgicas positivas, recomenda-se a adjuvância com radioquimioterapia. Há nomograma para auxiliar na tomada de decisão de se indicar o tratamento adjuvante em pacientes com câncer de cavidade oral que estima as taxas de sobrevida livre de falha locorregional com ou sem radioterapia pós-operatória <sup>(100)</sup>.

É importante ressaltar que o tratamento dos linfonodos cervicais é indicado tanto na abordagem inicial (esvaziamento cervical) quanto na terapia

---

adjuvante, em que os campos de tratamento da radioterapia devem incluir as regiões de maior risco de acometimento linfonodal <sup>(74, 95)</sup>.

Os protocolos de preservação de órgão que empregaram inicialmente quimioterapia e/ou radioterapia não foram capazes de demonstrar claros benefícios clínicos aos pacientes com câncer localmente avançado de cavidade oral. Na prática, a radioquimioterapia exclusiva é reservada como alternativa aos pacientes com tumores irresssecáveis, inoperáveis ou que se recusam a realizar cirurgia <sup>(101-103)</sup>.

Especificamente para quimioterapia de indução, o racional de se utilizar essa estratégia é tentar reduzir o volume tumoral e as regiões de hipóxia mais radiorresistentes, o que possibilitaria tornar o tratamento subsequente mais efetivo, com o objetivo de conseguir maiores taxas de cura e manutenção da função do órgão. Além disso, essa estratégia teria um papel de iniciar precocemente e de forma mais intensiva a abordagem de possíveis focos de doença à distância <sup>(104)</sup>. Entretanto, o tratamento de primeira linha, utilizando quimioterapia de indução, deve ser mais estudado para se comprovar os reais benefícios dessa terapêutica.

## **2 OBJETIVOS**

---

## **2.1 Objetivo geral**

- Avaliar a eficácia e segurança da quimioterapia de indução em pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral.

## **2.2 Objetivos específicos**

- Avaliar a sobrevida global, a recorrência locorregional, a sobrevida livre de doença e a segurança (toxicidade) com o uso de quimioterapia de indução seguida de cirurgia com intenção curativa com ou sem radioterapia adjuvante, comparada com cirurgia com intenção curativa, com ou sem radioterapia adjuvante, em pacientes com câncer de cavidade oral.



## **3 MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **3.1 Local**

Estudo realizado no Programa de Pós-graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) em colaboração com o Centro Cochrane do Brasil.

### **3.2 Salvaguardas Éticas**

O projeto foi apresentado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) – Anexo 1.

### **3.3 Aprovação do estudo pelo Programa de Pós-Graduação**

O projeto foi apresentado e aprovado pelo Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

### **3.4 Desenho do estudo**

Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com a metodologia do *Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions* <sup>(105)</sup>. O manuscrito foi organizado usando as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) <sup>(106)</sup>.

### **3.5 Critérios de inclusão**

#### **3.5.1 Tipos de estudos**

Foram elegíveis para a inclusão, ensaios clínicos controlados aleatorizados fase III ou IV que contemplassem os seguintes critérios:

- Participantes: pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral, sem tratamento prévio. Não houve restrição em relação a idade, estadiamento clínico ou tipo histológico do tumor.
- Intervenções: estudos avaliando as seguintes comparações foram incluídos: a) qualquer estratégia de quimioterapia de indução, seguida de cirurgia com ou sem radioterapia pós-operatória; b) cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante.

### **3.6 Desfechos**

Os desfechos avaliados foram definidos previamente à elaboração da estratégia de busca.

#### **3.6.1 Desfecho primário**

- Sobrevida global.

#### **3.6.2 Desfechos secundários**

- Recorrência locorregional;
- Sobrevida livre de doença;
- Segurança: toxicidade.

### 3.7 Métodos de busca

Foi realizada uma busca eletrônica por meio de diferentes estratégias nas seguintes bases de dados:

- MEDLINE, via Pubmed (1966 até 3 de fevereiro de 2015)
- LILACS, via Biblioteca Regional de Medicina (BIREME) (1982 até 3 de fevereiro de 2015)
- EMBASE, via OVID (1974 até 3 de fevereiro de 2015)
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (The Cochrane Library, Issue 2, 2015)

A estratégia de busca MEDLINE foi utilizada como modelo para as estratégias nas outras bases de dados (Anexo 2).

### 3.8 Seleção dos estudos e coleta dos dados

De modo independente, dois revisores (*Gustavo Nader Marta e Rachel Riera*) avaliaram os resumos de todos os estudos selecionados através das estratégias de busca preestabelecidas. Em caso de desacordo entre os revisores no que diz respeito à inclusão de algum estudo, um terceiro revisor (*Luiz Paulo Kowalski*) foi acionado para solucionar o impasse.

A extração de informações dos ensaios clínicos incluídos foi realizada por meio da coleta dos seguintes dados: identificação do estudo, detalhes da metodologia empregada e desfechos clínicos de interesse. Informações adicionais sobre os dados complementares dos estudos foram solicitadas e recebidas dos autores dos ensaios clínicos incluídos.

### 3.9 Avaliação do risco de viés

De forma independente, dois revisores (*Gustavo Nader Marta e Rachel Riera*) avaliaram o risco de viés de cada estudo incluído. Para tal, foi empregada a tabela de risco de viés preconizada pela Cochrane Collaboration<sup>(105)</sup>. Trata-se de uma ferramenta composta de duas partes, em que são avaliados sete domínios. A primeira relaciona-se à descrição do que foi apresentado no estudo que será avaliado, com informações suficientes para que o julgamento seja realizado com base nesses dados. Na segunda, avalia-se o risco de viés para cada um dos domínios analisados de interesse. Globalmente, os estudos são classificados como tendo alto, incerto ou baixo risco de viés.

É importante ressaltar que os estudos são classificados como de baixo risco de viés se o predomínio da informação advier de estudos classificados como baixo risco de viés; risco de viés incerto se o predomínio da informação advier de estudos de risco baixo e incerto; e alto risco de viés se a proporção de informação de alto risco é suficiente para influenciar a interpretação dos resultados.

Especificamente, os aspectos avaliados foram:

- ***Geração de sequência aleatória (viés de seleção)***: descrição detalhada da metodologia empregada para gerar a sequência aleatória para permitir avaliar se foi possível criar grupos compatíveis.

#### ***Alto risco de viés***

- Sequência criada por alguma regra com base na data de admissão;
- Sequência criada por alguma regra baseada no número do prontuário médico;
- Sequência criada por data de nascimento ímpar ou par;
- Alocação pela preferência do participante ou julgamento do profissional;
- Alocação pela disponibilidade da intervenção;
- Alocação baseada em resultados de testes ou exames prévios.

#### ***Risco incerto de viés***

- Informação insuficiente sobre o processo de criação da sequência aleatória para permitir julgamento.

#### ***Baixo risco de viés***

- Criação de números randômicos por computador;
- Embaralhamento de cartões ou envelopes;
- Sorteio;
- Tabela de números randômicos;
- Arremesso de moeda ou jogo de dados.

- **Ocultação de alocação (viés de seleção):** descrição detalhada da metodologia empregada para ocultar a sequência aleatória, a fim de se determinar se a alocação das intervenções pôde ser prevista antes ou durante o recrutamento dos indivíduos.

#### ***Alto risco de viés***

- Empregando um processo aberto de randomização (por exemplo, lista randômica de números);
- Alternância ou rotação;
- Envelopes sem critérios de segurança;
- Número de prontuário médico;
- Data de nascimento;
- Qualquer outro procedimento que não oculte a alocação.

#### ***Risco incerto de viés***

- Informação não suficiente sobre o processo de criação da sequência aleatória para se empregar o julgamento. Este é o caso se existir a descrição de que a ocultação foi feita empregando envelopes, sem a confirmação de que foram selados, opacos e numerados sequencialmente.

#### ***Baixo risco de viés***

- Frascos de medicações numerados de forma sequencial com aparência idêntica;
- Ocultação de alocação por uma central;
- Envelopes sequenciais numerados, selados e opacos.

- ***Cegamento de participantes e profissionais (viés de performance):***  
descrição de todas as medidas empregadas para cegar profissionais e participantes em relação a qual intervenção foi dada ao participante.

***Alto risco de viés***

- Presença de cegamento incompleto ou estudo não cego, e o desfecho tem a possibilidade de ser influenciado pela ausência de cegamento;
- O desfecho é influenciado pela ausência de cegamento após tentativa de cegamento dos participantes e profissionais; é plausível que o cegamento tenha sido quebrado.

***Risco incerto de viés***

- Ausência de descrição dessa informação no estudo;
- Ausência de informações suficientes para julgar como baixo risco e alto risco de viés.

***Baixo risco de viés***

- Presença de cegamento incompleto ou estudo não cego, mas os autores da revisão consideram que o desfecho não seja influenciado pela ausência de cegamento;
- Cegamento de participantes e profissionais está assegurado (improvável que o cegamento tenha sido quebrado).



- ***Cegamento de avaliadores de desfechos (viés de detecção):***  
descrição de todas as medidas empregadas para cegar os avaliadores de desfecho em relação ao conhecimento da intervenção fornecida a cada participante.

#### ***Alto risco de viés***

- Não existiu avaliação cega dos desfechos e os desfechos podem ser influenciáveis pela ausência de cegamento;
- Apesar do cegamento dos avaliadores de desfechos, é provável que o cegamento tenha sido quebrado e o desfecho pode ser influenciável pela ausência de cegamento.

#### ***Risco incerto de viés***

- Ausência de informações suficientes para julgar como baixo risco e alto risco de viés;
- Ausência de descrição dessa informação no estudo.

#### ***Baixo risco de viés***

- Presença de cegamento incompleto ou estudo não cego, mas os autores da revisão consideram que o desfecho não seja influenciado pela ausência de cegamento;
- Cegamento de participantes e profissionais assegurados; é improvável que o cegamento tenha sido quebrado.

- **Desfechos incompletos (viés de atrito):** descrição dos dados que se relacionam aos desfechos; avalia se estão completos para cada desfecho principal, inclusive com a menção de perdas e exclusão da análise e se essas foram informadas no estudo como suas respectivas razões. Além disso, discorre se existiu reinclusão de participantes.

#### ***Alto risco de viés***

- Perda de dados relacionada ao desfecho investigado, como a falta de equilíbrio no número de pacientes;
- Desfechos contínuos: indução de viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado em razão da estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos;
- Dados dicotômicos: indução de viés clinicamente significativa na estimativa de efeito em função da proporção de dados perdidos, comparada com o risco observado do evento;
- “*As-treated*” análise: realizada com desvio substancial da intervenção recebida em relação à que foi randomizada;
- Realização indevida da imputação simples dos dados.

#### ***Risco incerto de viés***

- Presença de relatos não suficientes das exclusões e perdas para permitir julgamento (por exemplo, razões para perdas sem descrição; número randomizado não descrito).

***Baixo risco de viés***

- Ausência de dados dos desfechos;
- Razões para perdas de dados não estão associadas ao desfecho de interesse;
- Balanceamento da perda de dados entre os grupos, com razões similares para perda dos dados entre os grupos;
- Desfechos contínuos: incapacidade de indução de viés clinicamente relevante no tamanho de efeito observado pela estimativa de efeito plausível (diferença média ou diferença média padronizada) nos desfechos perdidos;
- Dados dicotômicos: incapacidade de indução de viés clinicamente relevante na estimativa de efeito pela proporção de dados perdidos comparados com o risco observado do evento;
- Empregaram-se métodos apropriados para a imputação dos dados perdidos.

- **Relato de desfecho seletivo (viés de relato):** apontar a possibilidade de os ensaios clínicos randomizados terem selecionado os desfechos ao descrever os resultados do estudo e o que foi identificado.

#### ***Alto risco de viés***

- Nem todos os desfechos primários pré-especificados foram colocados;
- Algum(s) desfecho(s) primário(s) foi(ram) colocado(s) empregando mensuração, método de análise ou subconjunto de dados que não foram pré-especificados;
- Algum(s) desfecho(s) primário(s) reportado(s) não foi(ram) pré-especificado(s);
- Algum(s) desfecho(s) de interesse foi(ram) reportado(s) incompleto(s), e não pode(m) entrar na metanálise.

#### ***Risco incerto de viés***

- Não há informação suficiente para permitir julgamento.

#### ***Baixo risco de viés***

- Presença de todos os desfechos primários e secundários preestabelecidos de interesse da revisão foram apontados de acordo com o que foi proposto (o protocolo do estudo está disponível);
- Apesar de o protocolo de estudo não estar disponível, há clara menção de que o estudo publicado incluiu todos os desfechos desejados.

- **Outras fontes de viés (outros vieses):** apontar outro viés que não se encaixa em outro domínio prévio da ferramenta.

#### ***Alto risco de viés***

- Situação de alto risco correlacionado ao delineamento específico do estudo;
- Alegação de fraudulento;
- Presença de algum outro problema importante.

#### ***Risco incerto de viés***

- Ausência de informação suficiente para verificar a existência de um risco de viés importante;
- Base lógica insuficiente de que um problema apontado possa resultar em viés.

#### ***Baixo risco de viés***

- O estudo não apresenta outras fontes de viés.

De forma prática, considerando todos os itens, a classificação do risco de viés pode ser feita do seguinte modo: “Sim” = “baixo risco de viés”; “Incerto” = “risco de viés incerto” (moderado risco de viés); “Não” = alto risco de viés. Quando há pelo menos uma resposta “Incerto” para um dos itens, a classificação final do estudo é “moderado risco de viés”. Quando há pelo menos uma resposta “Não” para os itens, a classificação final do estudo é “alto risco de viés”<sup>(105)</sup>.

### 3.10 Análise dos dados

A avaliação dos desfechos foi feita preferencialmente “por intenção de tratar” (*intention to treat*) e, caso estivesse indisponível, análise “por protocolo” (*per protocol*) foi realizada.

#### 3.10.1 Síntese dos dados

Os dados foram sumarizados na forma de gráficos do tipo *Forest Plot* (metanálise), criados pelo programa Review Manager (RevMan 5.3, 2014 - Cochrane Information Management System) conforme o modelo de efeito fixo, exceto em caso de heterogeneidade entre os estudos, quando seria usado o efeito randômico. De forma semelhante, a análise de subgrupo foi realizada levando-se em consideração características clínicas de interesse. Para os desfechos em que não foi possível realizar a síntese em forma gráfica, os resultados foram colocados de forma descritiva.

#### 3.10.2 Medidas do tamanho de efeito

A magnitude do efeito dos desfechos dicotômicos foi cotejada através do risco relativo (RR) ou do *hazard ratio* (HR). Um intervalo de confiança de 95% foi assumido para todas as análises.

### **3.10.3 Investigação de heterogeneidade**

Quando apropriada, a análise da significância da heterogeneidade entre os ensaios clínicos foi realizada por meio do teste do Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) em cada desfecho separadamente e o grau dessa heterogeneidade foi avaliado através do teste  $I^2$  <sup>(105)</sup>. Um valor de  $I^2$  superior a 50% indica uma heterogeneidade significativa.

### **3.10.4 Análise de sensibilidade**

Quando necessário, análises de sensibilidade, excluindo ensaios de baixa qualidade metodológica, foram realizadas. Considerou-se e discutiu-se os resultados dessas análises em comparação com os resultados globais.

## **4 RESULTADOS**

---



#### 4.1 Resultado da busca e estudos incluídos

A busca eletrônica encontrou inicialmente 4.397 artigos. Após a primeira avaliação dos títulos e resumos desses manuscritos, foram excluídas 4.295 referências e 102 artigos foram selecionados como potencialmente elegíveis, foram avaliados e lidos na íntegra (Figura 3).

As características dos estudos incluídos são apresentadas no Quadro 1. Três trabalhos, relatando dois estudos, preencheram os critérios de elegibilidade [Bossi et al. 2014 <sup>(107)</sup>, Licitra et al. 2003 <sup>(101)</sup> e Zhong et al. 2013 <sup>(103)</sup>].

Foram randomizados 451 pacientes para receber quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia (n = 226), *versus* cirurgia com ou sem radioterapia (n = 225). Os pacientes eram, em sua maioria, do sexo masculino (75,8%) e apresentavam tumores de estádios clínicos III/IV (89,1%). O Quadro 2 resume os principais resultados encontrados nos ensaios clínicos incluídos.

Nos estudos de Bossi et al. <sup>(107)</sup> e Licita et al. <sup>(101)</sup> os pacientes foram tratados com o seguinte protocolo:

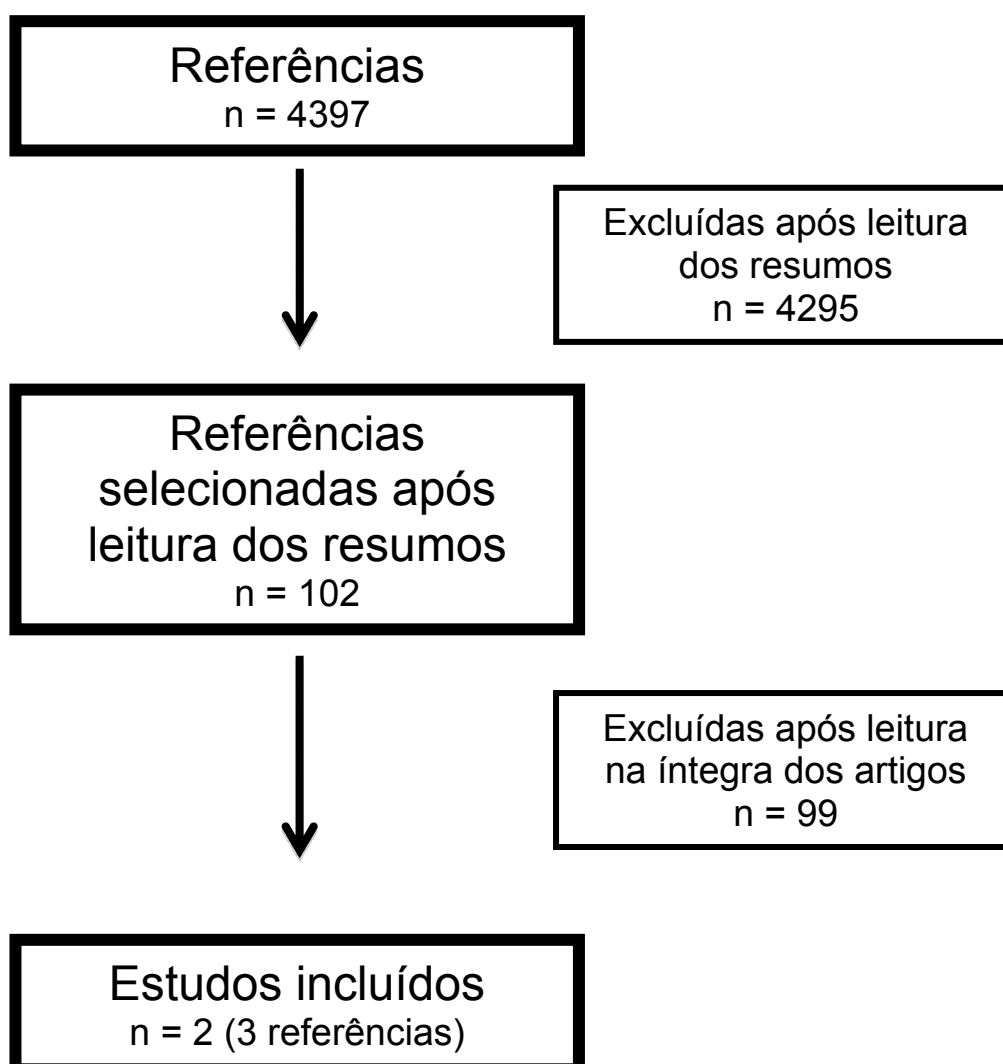
- Quimioterapia de indução: cisplatina 100 mg/m<sup>2</sup> e fluorouracil 1.000 mg/m<sup>2</sup>, administrada como perfusão de 120 horas; três ciclos a cada 21 dias, seguido de cirurgia. Os pacientes receberam o terceiro ciclo de quimioterapia apenas em caso de resposta parcial.

- 
- Cirurgia: ressecção radical da lesão primária com dissecação cervical seguida de reconstrução imediata.
  - Radioterapia: o tratamento adjuvante com radioterapia ocorreu após 4 a 5 semanas da cirurgia. Foi utilizada a técnica de radioterapia convencional. A dose total de prescrição foi de 45 a 65 Gy (1,8 a 2 Gy/fração). A radioterapia foi realizada apenas nos pacientes classificados como de alto risco, definidos como presença de margens cirúrgicas positivas e/ou extravasamento extracapsular e/ou mais de três linfonodos cervicais metastáticos e/ou invasão de partes moles da face. No total, 32 pacientes (grupo quimioterapia de indução) e 45 pacientes (grupo controle) receberam radioterapia adjuvante.

No estudo de Zhong et al. <sup>(103)</sup> os pacientes foram tratados com o seguinte protocolo:

- Quimioterapia de indução: dois ciclos de quimioterapia de indução TPF (docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> no dia 1; cisplatina 75 mg/m<sup>2</sup> no dia 1; fluorouracil 750 mg/m<sup>2</sup> nos dias 1 a 5). Os dois ciclos de quimioterapia foram realizados a cada 3 semanas. A redução da dose dos três agentes quimioterápicos (de 25 a 50%) foi permitida em caso de presença de toxicidade grau 3 ou 4 durante o primeiro ciclo de indução.
- Cirurgia: ressecção radical da lesão primária com dissecação do pescoço seguida de reconstrução imediata.

- Radioterapia: o tratamento adjuvante com radioterapia ocorreu após 4 a 6 semanas da cirurgia. Foram utilizadas as técnicas de radioterapia conformacional ou IMRT. A dose total de prescrição foi de 54 a 60 Gy (1,8 a 2 Gy/fração). Na presença de fatores de risco como margem positiva, extravasamento extracapsular, invasão angiolímfática, a dose total de 66 Gy foi recomendada.



**Figura 3 -** Fluxograma do processo de seleção dos estudos

Quadro 1 - Características dos estudos incluídos

	Bossi et al. / Licitra et al.	Zhong et al.
<b>Total n</b>	195	256
Grupo quimioterapia	98	128
Grupo controle	97	128
<b>Sexo n – (%)</b>		
Masculino	163 (83,6%)	179 (69,9%)
Feminino	32 (16,4%)	77 (30,1%)
<b>Mediana de idade (anos)</b>		
Grupo quimioterapia	55	55
Grupo controle	55	56
<b>Sítio tumoral n – (%)</b>		
Língua	84 (43,1%)	113 (44,1%)
Assoalho de boca	56 (28,8%)	30 (11,7%)
Gengiva	26 (13,3%)	40 (15,7%)
Trígono retromolar	29 (14,8%)	10 (3,9%)
Palato	0	18 (7%)
Mucosa jugal	0	45 (17,6%)
<b>Estadiamento T n – (%)</b>		
T1	-	9 (3,5%)
T2	80 (41%)	57 (22,2%)
T3	77 (39,5%)	149 (58,2%)
T4	38 (19,5%)	41 (16,01%)
<b>Estadiamento N n – (%)</b>		
N0	111 (56,9%)	110 (42,9%)
N1	52 (26,7%)	94 (36,7%)
N2	32 (16,7%)	52 (20,3%)
<b>Estadiamento agrupado n – (%)</b>		
II	49 (25,1%)	-
III	86 (44,1%)	177 (69,1%)
IV	60 (30,7%)	79 (30,8%)
<b>Critérios de inclusão</b>		
	Carcinoma de células escamosas de cavidade oral não tratado anteriormente, ressecável, estágio T2-T4, N0-N2, M0.	Carcinoma de células escamosas de cavidade oral localmente avançado (III ou IVA) e ressecável.
<b>Desfechos estudados</b>		
	Sobrevida global, recidiva locorregional, metástases à distância, resposta patológica completa, resposta clínica completa, eventos adversos e mortalidade.	Sobrevida global, controle local e segurança.

**Quadro 2 – Resultados dos ensaios clínicos randomizados**

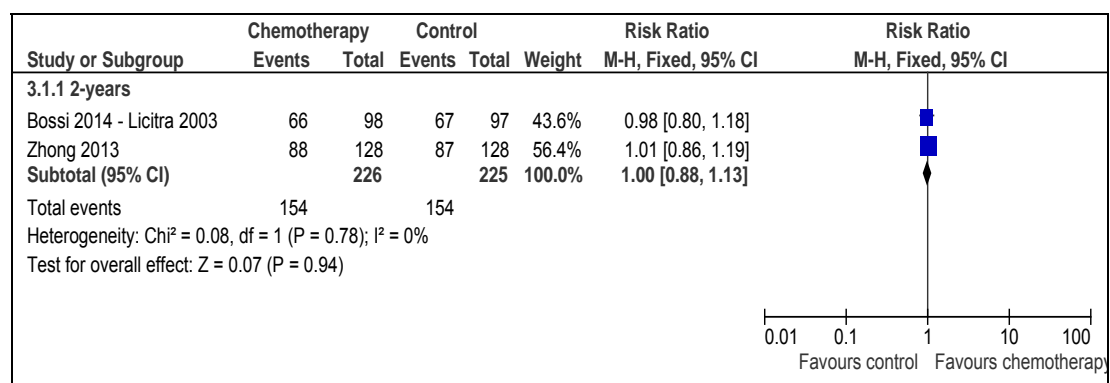
Estudo	Resultados							
	Taxa de resposta completa após IQT (%)		Sobrevida global (%)		Sobrevida livre de doença (%)		Recidiva locorregional (%)	
	Grupo IQT	Grupo Controle	Grupo IQT	Grupo Controle	Grupo IQT	Grupo Controle	Grupo IQT	Grupo Controle
Bossi et al. (2014) / Licitra et al. (2003)	27	-	46,5 (10 anos)	37,7 (10 anos)	48,5 (10 anos)	36 (10 anos)	29,6 (5 anos)	32 (5 anos)
Zhong et al. (2013)	8,1	-	68,8 (2 anos)	68,2 (2 anos)	62,2 (2 anos)	63,6 (2 anos)	31,3 (2 anos)	30,5 (2 anos)

Nota: IQT = Quimioterapia de indução.

## 4.2 Desfechos

### 4.2.1 Sobrevida global

A metanálise dos dois estudos não demonstrou benefício estatisticamente significatante no grupo de quimioterapia de indução, quando comparado com o grupo controle (sobrevida global em dois anos / heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 0,08$ ,  $\text{df} = 1$  [ $p = 0,78$ ];  $I^2 = 0\%$ ; teste para efeito global:  $Z = 0,07$  [ $p = 0,94$ ]) (Figura 4).

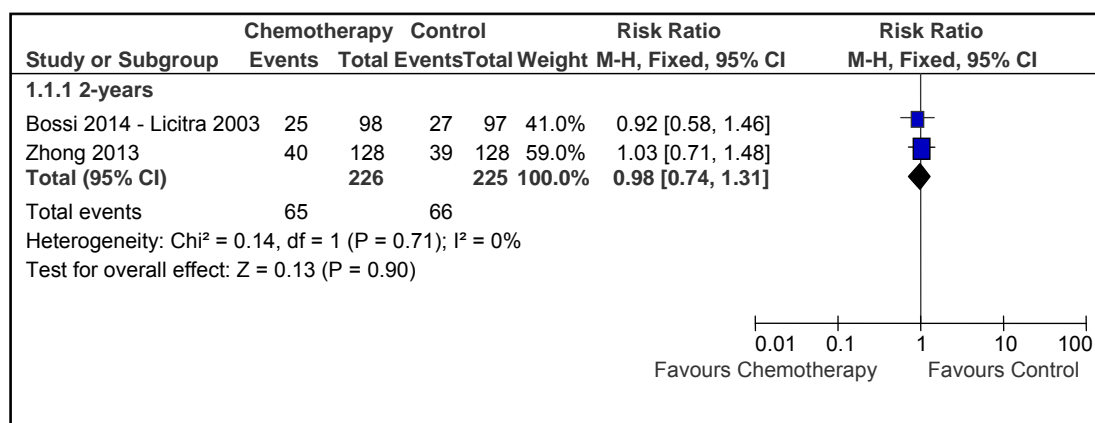


Nota: Chemotherapy = quimioterapia; control = controle; years = anos; events = eventos; risk ratio = risco relativo; CI = intervalo de confiança; heterogeneity = heterogeneidade; test for overall effect = teste para efeito global; favours control = favorável para controle; favours chemotherapy = favorável para quimioterapia.

**Figura 4** - *Forest plot* de comparação: Quimioterapia x Controle (sem quimioterapia). Resultado: sobrevida global

#### 4.2.2 Recorrência locorregional

Os dados referentes à recorrência locorregional estavam disponíveis em ambos os estudos. A metanálise dos dois estudos não demonstrou benefício estatisticamente significativo no grupo de quimioterapia de indução comparado ao grupo controle (recorrência locorregional em dois anos / heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 0,14$ ,  $\text{df} = 1$  [ $p = 0,71$ ];  $I^2 = 0\%$ ; teste para o efeito geral:  $Z = 0,13$  [ $p = 0,90$ ]) (Figura 5).

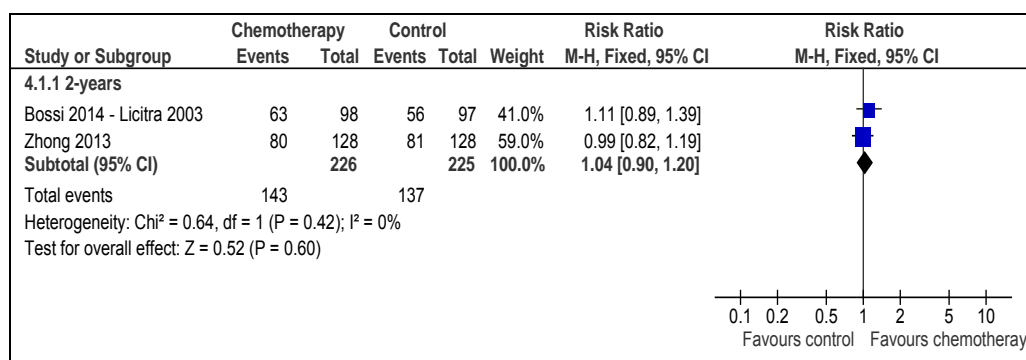


Nota: Chemotherapy = quimioterapia; control = controle; years = anos; events = eventos; risk ratio = risco relativo; CI = intervalo de confiança; heterogeneity = heterogeneidade; test for overall effect = teste para efeito global; favours control = favorável para controle; favours chemotherapy = favorável para quimioterapia.

**Figura 5** - *Forest plot* de comparação: Quimioterapia x Controle (sem quimioterapia). Resultado: recorrência locorregional

### 4.2.3 Sobrevida livre de doença

A Figura 6 mostra os resultados em relação à sobrevida livre de doença. Não se observou um aumento significativo na sobrevida livre de doença, favorecendo o grupo quimioterapia (sobrevida livre de doença em dois anos / heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 0,64$ ,  $\text{df} = 1$  [ $p = 0,42$ ];  $I^2 = 0\%$ ; teste para efeito global:  $Z = 0,52$  [ $p = 0,60$ ]).



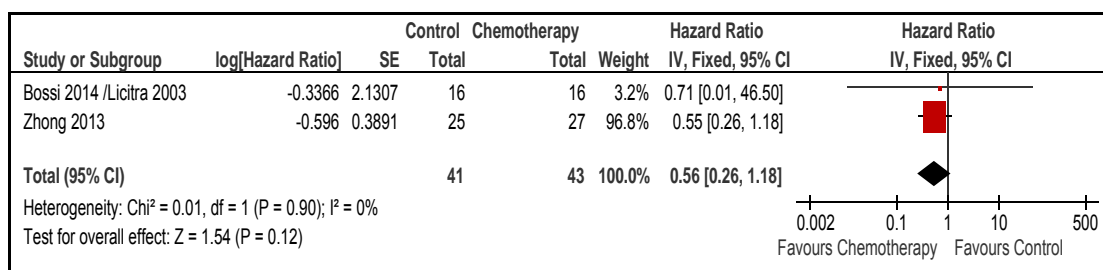
Nota: Chemotherapy = quimioterapia; control = controle; years = anos; events = eventos; risk ratio = risco relativo; CI = intervalo de confiança; heterogeneity = heterogeneidade; test for overall effect = teste para efeito global; favours control = favorável para controle; favours chemotherapy = favorável para quimioterapia.

**Figura 6** - *Forest plot* de comparação: Quimioterapia x Controle (sem quimioterapia). Resultado: sobrevida livre de doença



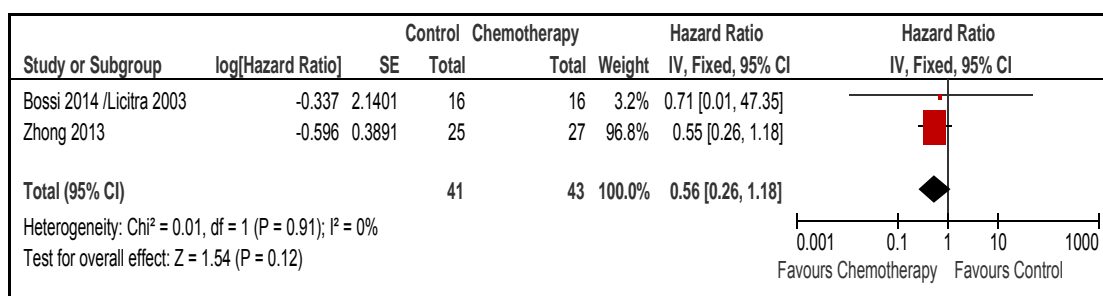
#### 4.2.4 Análise de subgrupo dos pacientes com doença linfonodal cervical N2

A análise de subgrupo com dados individuais dos pacientes com doença clínica linfonodal cervical N2 foi realizada para os desfechos clínicos de interesse. No total, 84 pacientes apresentavam doença em linfonodos cervicais clinicamente classificados como N2. A metanálise dos dois estudos não demonstrou benefício estatisticamente significativo no grupo de quimioterapia de indução quando comparado com o grupo controle em relação à recorrência locorregional (recorrência locorregional em dois anos / heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 0,01$ ,  $\text{df} = 1$  [ $p = 0,90$ ];  $I^2 = 0\%$ ; teste para efeito global:  $Z = 1,54$  [ $p = 0,12$ ]) e a sobrevida livre de doença (sobrevida livre de doença em dois anos / heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 0,01$ ,  $\text{df} = 1$  [ $p = 0,91$ ];  $I^2 = 0\%$ ; teste para efeito global:  $Z = 1,54$  [ $p = 0,12$ ]) – Figuras 7 e 8. Entretanto, em relação à sobrevida global, houve benefício estatisticamente significativo no grupo que recebeu quimioterapia de indução (sobrevida global em dois anos / heterogeneidade:  $\text{Chi}^2 = 0,04$ ,  $\text{df} = 1$  [ $p = 0,82$ ];  $I^2 = 0\%$ ; teste para efeito global:  $Z = 2,00$  [ $p = 0,04$ ]) – Figura 9.



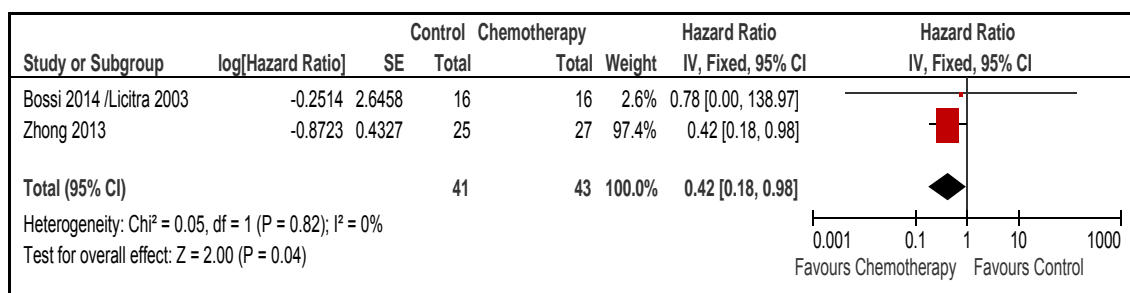
Nota: Chemotherapy = quimioterapia; control = controle; years = anos; events = eventos; CI = intervalo de confiança; heterogeneity = heterogeneidade; test for overall effect = teste para efeito global; favours control = favorável para controle; favours chemotherapy = favorável para quimioterapia.

**Figura 7 - Forest plot de comparação: Quimioterapia x Controle (sem quimioterapia). Resultado: recorrência locorregional nos pacientes com doença cervical N2**



Nota: Chemotherapy = quimioterapia; control = controle; years = anos; events = eventos; risk ratio = risco relativo; CI = intervalo de confiança; heterogeneity = heterogeneidade; test for overall effect = teste para efeito global; favours control = favorável para controle; favours chemotherapy = favorável para quimioterapia.

**Figura 8 - Forest plot de comparação: Quimioterapia x Controle (sem quimioterapia). Resultado: sobrevida livre de doença nos pacientes com doença cervical N2**



Nota: Chemotherapy = quimioterapia; control = controle; years = anos; events = eventos; risk ratio = risco relativo; CI = intervalo de confiança; heterogeneity = heterogeneidade; test for overall effect = teste para efeito global; favours control = favorável para controle; favours chemotherapy = favorável para quimioterapia.

**Figura 9 - Forest plot de comparação: Quimioterapia x Controle (sem quimioterapia). Resultado: sobrevida global nos pacientes com doença cervical N2**

#### 4.2.5 Segurança e toxicidade

Os estudos incluídos não compararam diretamente a toxicidade entre os grupos. Assim, nenhuma análise estatística foi realizada sobre os resultados de segurança. As toxicidades foram relatadas pelo Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0) e pela World Health Organization Classification. Licitra et al. <sup>(101)</sup> e Bossi et al. <sup>(107)</sup> mostraram 37% de toxicidade grave (grau 3 ou 4) e três mortes relacionadas com a quimioterapia de indução. Zhong et al. <sup>(103)</sup> não observaram quaisquer eventos adversos grau 4 e nenhuma morte ocorreu relacionada com quimioterapia. O Quadro 2 apresenta as toxicidades observadas durante a quimioterapia de indução.

**Quadro 2** - Toxicidade durante a quimioterapia de indução

Toxicidade	Estudo	Grau 1		Grau 2		Grau 3		Grau 4	
		No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Náusea e vômito	Bossi et al. / Licitra et al.	33	33,7	27	27,6	7	7,1	-	-
	Zhong et al.	66	54,1	2	1,6	0	0	-	-
Alopecia	Bossi et al. / Licitra et al.	16	16,3	9	9,2	2	2,0	-	-
	Zhong et al.	83	68,0	3	2,5	0	0	-	-
Toxicidade hematológica	Bossi et al. / Licitra et al.*	23	23,5	20	20,4	13	13,3	5	5,1
	Zhong et al.**	18	14,8	9	7,4	8	6,6		
Diarreia	Zhong et al.	11	9,0	6	4,9	1	0,8	-	-
Mucosite	Bossi et al. / Licitra et al.	7	7,1	4	4,1	7	7,1	1	1,0
Alteração em teste de função hepática	Zhong et al.	19	15,6	5	4,1	0	0	-	-
Neutropenia febril	Zhong et al.	-	-	-	-	-	-	2	1,6
Cardíaca	Bossi et al. / Licitra et al.	4	4,1	2	2,0	3	3,1	3	3,1

Notas:

\* Neutropenia; \*\* Qualquer evento hematológico

Bossi et al. / Licitra et al.: *World Health Organization Classification*

Zhong et al.: *Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*

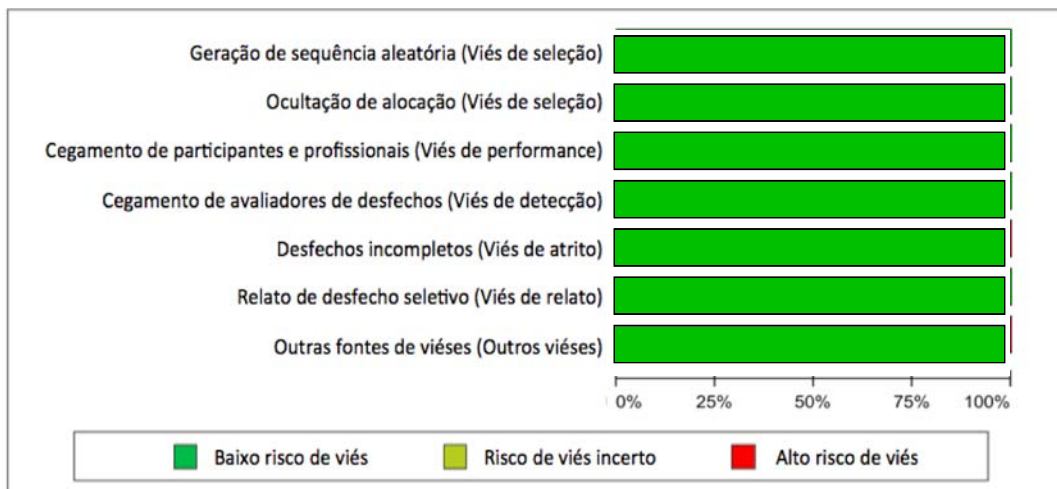
### 4.3 Risco de viés dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos está ilustrada no Quadro 3 e na Figura 10. De acordo com a tabela de Risco de Viés preconizado pelo *Cochrane Collaboration* <sup>(105)</sup>, ambos os estudos <sup>(101, 107)</sup> foram classificados como tendo baixo risco de viés.

**Quadro 3** - Risco de viés dos estudos incluídos

Viés	Bossi 2014 /Licitra 2003	Zhong 2013
Geração de sequência aleatória (Viés de seleção)	Sim	Sim
Ocultação de alocação (Viés de seleção)	Sim	Sim
Cegamento de participantes e profissionais (Viés de performance)	Sim	Sim
Cegamento de avaliadores de desfechos (Viés de detecção)	Sim	Sim
Desfechos incompletos (Viés de atrito)	Sim	Sim
Relato de desfecho seletivo (Viés de relato)	Sim	Sim
Outras fontes de vieses (Outros vieses)	Sim	Sim

Nota: Sim = baixo risco de viés; Não = alto risco de viés; Incerto = moderado risco de viés.



**Figura 10** - Risco de viés representado em porcentagem em relação aos parâmetros avaliados

## **5 DISCUSSÃO**

---

A estratégia de tratamento padrão para os pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral localmente avançado compreende uma abordagem multidisciplinar que envolve cirurgia e radioterapia pós-operatória associada ou não à quimioterapia. Apesar das melhorias nas modalidades técnicas terapêuticas envolvidas <sup>(73, 108, 109)</sup>, o controle local e a sobrevida global ainda são baixos <sup>(110, 111)</sup>. Dados do Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) apontam que no período de 1975 a 2007 a sobrevida mediana em 5 anos dos pacientes com câncer de cavidade oral localmente avançado é de 54,7% <sup>(112)</sup>.

Em geral, a utilização de quimioterapia em tumores da cabeça e pescoço avançados é correlacionada com benefícios significativos em sobrevida global, especialmente quando empregada de forma concomitante à radioterapia <sup>(63)</sup>. No entanto, a estratégia de quimioterapia de indução, nesses tumores, tem sido amplamente discutida com diversos resultados clínicos negativos <sup>(113)</sup>.

A quimioterapia de indução, como um tratamento prévio à cirurgia e/ou à radioterapia, é um modelo atrativo. Em pacientes com tumores de boca, práticas cirúrgicas podem resultar em deficiência funcional importante, comprometendo a qualidade de vida. Da mesma forma, a radioterapia pode contribuir com consequências funcionais deletérias, especialmente no contexto pós-operatório. Uma abordagem local menos agressiva poderia melhorar as

taxas de morbidade relacionadas ao tratamento de pacientes com câncer na cavidade bucal. Isso, em teoria, poderia justificar a inclusão de quimioterapia de indução na prática clínica, em consonância com os atuais protocolos de preservação de órgãos desenvolvidos para o tratamento de tumores de cabeça e pescoço localizados em outros sítios <sup>(114)</sup>.

Existem cinco estudos prospectivos e randomizados que compararam dois esquemas de quimioterapia de indução – duas drogas (cisplatina e fluorouracil) com três drogas (taxanos [docetaxel ou paclitaxel], cisplatina e fluorouracil) – seguidos por radioquimioterapia concomitante em pacientes com câncer de cabeça e pescoço.

Vermorken et al. <sup>(115)</sup>, em um estudo fase III randomizado, compararam dois regimes de quimioterapia de indução (cisplatina e fluorouracil – PF; cisplatina, fluorouracil e docetaxel - TPF) em 358 pacientes (idade entre 18 e 70 anos) com doença localmente avançada irresssecável de cabeça e pescoço sem metástase à distância. Todos os pacientes receberam radioterapia após a quimioterapia. Após 32,5 meses de seguimento médio, a mediana de sobrevida livre de progressão foi de 11 meses no grupo TPF e 8,2 meses no grupo PF (razão de risco de progressão da doença ou morte no grupo TPF, 0,72,  $p = 0,007$ ). O tratamento com TPF resultou em uma redução no risco de morte de 27% ( $p = 0,02$ ), com uma sobrevida global média de 18,8 meses, em comparação com 14,5 meses no grupo PF. As taxas de morte relacionadas à toxicidade do tratamento foram de 2,3% no grupo TPF e 5,5% no grupo PF.

Posner et al. <sup>(116)</sup>, em estudo fase III semelhante, também compararam dois esquemas de quimioterapia de indução (TPF versus PF) em 501 pacientes



(estádio III ou IV irressecáveis, sem metástases à distância ou candidatos à preservação de órgãos), seguido por radioquimioterapia (carboplatina semanal). Após 2 anos de seguimento, os pacientes tiveram maior taxa de sobrevida no grupo TPF (razão de risco para morte, 0,70;  $p = 0,006$ ). As estimativas de sobrevida global em três anos foram de 62% no grupo TPF e 48% no grupo PF ( $p = 0,006$ ). Houve melhor controle locorregional no grupo TPF, mas a incidência de metástases à distância não diferiu entre os grupos. Taxas de neutropenia e neutropenia febril foram maiores no grupo TPF; 20 a 25% dos pacientes não receberam radioquimioterapia devido à progressão da doença, aos eventos adversos (incluindo morte) ou à retirada de consentimento.

A metanálise dos cinco estudos randomizados mostrou que a quimioterapia com três drogas está relacionada com a diminuição estatisticamente significativa dos riscos de recidiva locorregional e da recaída à distância em comparação com os pacientes que receberam duas drogas na indução<sup>(117)</sup>.

Os estudos supracitados, embora validem o uso de quimioterapia neoadjuvante, compararam dois esquemas de quimioterapia de indução (duas *versus* três drogas) seguidos de radioquimioterapia. Neles, não houve comparação com o braço que, até então, era considerado o padrão de tratamento da maioria dos tumores localmente avançados de cabeça e pescoço: radioquimioterapia concomitante baseada em platina.

---

Posteriormente, alguns autores avaliaram se a quimioterapia de indução seguida de radioquimioterapia traria algum benefício clínico significativo em comparação com a estratégia de radioquimioterapia concomitante exclusiva.

Hitt et al. <sup>(118)</sup> randomizaram 439 pacientes com tumores de cabeça e pescoço irresssecáveis para receber dois regimes de quimioterapia de indução (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil ou cisplatina e 5-fluorouracil) seguida de radioquimioterapia versus radioquimioterapia. Não houve diferença em sobrevida livre de progressão, tempo de falha de tratamento e sobrevida global entre os grupos.

Haddad et al. <sup>(119)</sup> conduziram um estudo fase III randomizado multicêntrico (PARADIGM), comparando quimioterapia de indução (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil) seguida de radioquimioterapia com radioquimioterapia exclusiva em 145 pacientes com câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. Não se observou ganho em sobrevida global no grupo que realizou a estratégia de indução.

Cohen et al. <sup>(120)</sup>, de forma semelhante, randomizaram 285 pacientes com tumores localmente avançados de cabeça e pescoço (N2 e N3) para receber quimioterapia de indução (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil) seguida de radioquimioterapia (docetaxel, 5-fluorouracil e hidroxiureia) versus radioquimioterapia com o mesmo esquema de drogas (*Decide trial*). Não se observaram diferenças em relação à sobrevida livre de doença e sobrevida global entre os grupos.

Pode-se notar, portanto, que nenhum benefício em sobrevida global foi visto no grupo que recebeu quimioterapia de indução nos três estudos randomizados publicados disponíveis <sup>(118-120)</sup>.

É importante ressaltar que todos os estudos de quimioterapia de indução acima mencionados foram compostos por apenas uma pequena proporção de pacientes com câncer de cavidade oral, e os protocolos não utilizaram a cirurgia como uma terapia de primeira linha.

Há um único ensaio clínico randomizado fase III (incluiu apenas pacientes com carcinoma da hipofaringe) que demonstrou melhora significativa na sobrevida global dos pacientes submetidos ao protocolo de tratamento de indução, que consistia em quimioterapia neoadjuvante, cirurgia e radioterapia pós-operatória comparada com a estratégia de cirurgia, seguida de radioterapia <sup>(121)</sup>. Existe um outro ensaio clínico que avaliou o papel da quimioterapia de indução e incluiu pacientes com câncer de cavidade oral e orofaringe localmente avançado. Os pacientes foram randomizados para receber 3 ciclos de indução com carboplatina e 5-fluorouracil seguida de cirurgia e radioterapia adjuvante ou cirurgia e radioterapia adjuvante exclusivamente. Houve benefício em sobrevida livre de doença no grupo da quimioterapia de indução (61% versus 43%;  $p = 0,03$ ) sem existir diferença estatisticamente significativa em sobrevida global <sup>(122)</sup>.

A presente metanálise incluiu apenas estudos com pacientes que tinham diagnóstico de carcinoma epidermoide de cavidade oral. Dois estudos foram encontrados e avaliou-se se a quimioterapia pré-operatória, com ou sem radioterapia adjuvante, poderia melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Em um estudo, 195 pacientes com tumor da cavidade oral foram randomizados para receber quimioterapia de indução com duas drogas (cisplatina e fluorouracil), seguida por cirurgia radical ou cirurgia radical sem terapia neoadjuvante. Nos dois grupos, os pacientes com características tumorais de alto risco para recidiva (margens cirúrgicas positivas e/ou extravasamento extracapsular e/ou mais de três linfonodos cervicais metastáticos e/ou invasão de partes moles da face) foram submetidos à radioterapia adjuvante<sup>(101, 107)</sup>. No segundo estudo, 256 pacientes foram alocados aleatoriamente para receber quimioterapia de indução com três drogas (docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil) seguida por cirurgia radical ou cirurgia radical. Todos os pacientes receberam radioterapia pós-operatória adjuvante<sup>(103)</sup>. Os gráficos de comparação da metanálise entre os dois grupos não apresentaram diferença na recorrência locorregional, na sobrevida livre de doença e na sobrevida global em dois anos de seguimento. Além disso, após 5 e 10 anos de seguimento, Bossi et al.<sup>(107)</sup> demonstraram resultados semelhantes no que se refere a esses desfechos clínicos.

Na análise de subgrupo da presente metanálise com os pacientes com doença clínica cervical linfonodal N2, houve benefício estatisticamente significativo em sobrevida global em favor do grupo que recebeu quimioterapia de indução, apesar de não existirem diferenças em relação aos outros desfechos clínicos estudados (controle locorregional e sobrevida livre de doença). Esses dados devem ser interpretados com cautela em função do reduzido número de pacientes com doença linfonodal N2 analisados e também em razão do pequeno número de eventos relacionados aos desfechos clínicos

---

avaliados. Entretanto, esse achado pode ser utilizado como um gerador de hipótese e auxiliar na seleção de pacientes para futuros estudos.

Embora não tenha sido abordado diretamente nessa metanálise, outro fato importante é que, em ambos os ensaios, para fins exploratórios, os autores mostraram curvas de sobrevida de acordo com a resposta clínica à quimioterapia de indução. No grupo dos pacientes que apresentaram resposta completa à quimioterapia de indução, houve uma correlação positiva entre a resposta à quimioterapia de indução e os resultados clínicos. No entanto, é difícil determinar se a sobrevida nos respondedores foi melhor devido ao efeito de quimioterapia de indução ou se a resposta à quimioterapia poderia ser um indicador de um tumor menos agressivo do ponto de vista biológico.

Nenhuma análise estatística foi realizada no que diz respeito à toxicidade nessa metanálise pela falta de homogeneidade das informações apresentadas nos estudos incluídos. Apesar de Zhong et al. <sup>(103)</sup> não terem encontrado quaisquer efeitos tóxicos graves inesperados após a quimioterapia de indução, Licitra et al. <sup>(101)</sup> e Bossi et al. <sup>(107)</sup> revelaram que mais de um terço dos pacientes desenvolveram toxicidades grau 3 ou 4. Ademais, houve relato de três mortes associadas à quimioterapia de indução com duas drogas. Esses achados enfatizam a necessidade de suporte clínico intensivo para os pacientes que são submetidos à quimioterapia de indução, além da possibilidade de efeitos adversos fatais relacionados a essa abordagem terapêutica.

Uma das principais limitações dessa metanálise está relacionada com os estudos incluídos e não à própria revisão sistemática. Apesar de serem

classificados com baixo risco de viés, apenas dois ensaios clínicos foram incluídos. Outra limitação é a diferença dos protocolos de tratamento utilizados nos estudos incluídos (quimioterapia de indução com duas ou três drogas; pacientes sem características patológicas de alto risco não receberam radioterapia pós-operatória no estudo de Licitra et al.<sup>(101)</sup> / Bossi et al.<sup>(107)</sup>. No entanto, os resultados são muito semelhantes, independentemente do protocolo de tratamento utilizado, o que relativiza essas diferenças.

As técnicas de radioterapia empregadas nos dois estudos também foram diferentes. No estudo de Licitra et al.<sup>(101)</sup> e Bossi et al.<sup>(107)</sup>, utilizou-se radioterapia convencional, enquanto que no estudo de Zhong et al.<sup>(103)</sup> a radioterapia conformacional ou IMRT foi empregada. Esse fato não é fator de limitação da presente metanálise, uma vez que as diferentes técnicas de radioterapia trazem resultados clínicos semelhantes no que diz respeito ao controle local e à sobrevida global<sup>(73)</sup>.

É possível, contudo, que um grupo dos pacientes se beneficie de quimioterapia de indução. A análise de subgrupo do estudo de Zhong et al.<sup>(103)</sup> demonstrou benefício em sobrevida livre de metástases à distância e sobrevida global nos pacientes com metástases linfonodais classificadas como cN2, que receberam quimioterapia de indução. Além disso, Licitra et al.<sup>(101)</sup> mostraram que a quimioterapia de indução está relacionada com a redução da quantidade de pacientes os quais necessitaram receber mandibulectomias e/ou radioterapia. De forma retrospectiva, já foi demonstrado que pacientes com câncer de cavidade oral T4b podem se tornar ressecáveis após quimioterapia de indução impactando positivamente na sobrevida global<sup>(123)</sup>. Ademais, outros

---

métodos usam estratégias de quimiorradioterapia de indução intra-arterial e podem ser eficazes para o controle do câncer de cavidade oral e para a preservação da funcionalidade do órgão <sup>(124)</sup>.

Assim, os próximos ensaios clínicos devem se concentrar na associação de biomarcadores preditivos de resposta à estratégia de quimioterapia de indução, para avaliar a função das drogas neoadjuvantes, em pacientes quimiossensíveis que poderiam se beneficiar dessa abordagem terapêutica.

A avaliação de marcadores biomoleculares como a mutação do gene TP53 pode ser uma estratégia, uma vez que há evidências que a correlacionam com menor resposta à quimioterapia de indução <sup>(125, 126)</sup>.

Existem outros biomarcadores que também podem ser avaliados como promissores preditores de resposta e podem embasar futuros estudos <sup>(127-129)</sup>. Yang et al. avaliaram o fator de diferenciação de crescimento 15 (GDF15) em amostras de biópsia pré-tratamento da maioria dos pacientes incluídos no estudo de Zhong et al. <sup>(103)</sup>. Foi demonstrado que pacientes com linfonodos positivos e baixa expressão de GDF15 se beneficiaram de quimioterapia de indução no que se refere à sobrevida livre de metástase ( $p = 0,039$ ) e sobrevida global ( $p = 0,035$ ). Nos pacientes com linfonodos negativos e alta expressão de GDF15, houve melhora estatisticamente significativa de sobrevida livre de recorrência locorregional ( $p = 0,035$ ), sobrevida livre de metástase à distância ( $p = 0,009$ ), sobrevida livre de doença ( $p = 0,011$ ) e sobrevida global ( $p = 0,019$ ) naqueles que receberam quimioterapia de indução. Também foi demonstrado que a superexpressão de GDF15 está intimamente relacionada com os processos de invasão, migração, promoção de

proliferação celular, formação de colônia e diminuição da fosforilação da ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase*) e AKT (*protein kinase B*)<sup>(130)</sup>. O mesmo grupo utilizou a mesma casuística de pacientes para avaliar o papel da expressão da ciclina D1 e da anexina A1 como preditores de resposta da quimioterapia de indução. Os pacientes do grupo da quimioterapia de indução com alta expressão de ciclina D1 e com doença cN2 tiveram maiores taxas de sobrevida livre de metástase à distância ( $p = 0,025$ ) e sobrevida global ( $p = 0,025$ ). De forma semelhante, pacientes com baixa expressão de anexina A1 com doença pouco ou moderadamente diferenciada tiveram o benefício da quimioterapia de indução mensurado por ganho em sobrevida livre de metástase à distância ( $p = 0,048$ )<sup>(131, 132)</sup>.

Outra estratégia a se considerar nos protocolos de estudos futuros é tentar intensificar os esquemas de indução com a adição de drogas moleculares alvo. Sabe-se que pacientes com supressão de receptores do fator de crescimento epidermal (EGFR) têm pior prognóstico. Agentes como anticorpos monoclonais podem inibir a ação EGFR e também aumentar a efetividade da cisplatina<sup>(133-135)</sup>. A associação quimioterapia e anticorpo monoclonal foi validada para doença recorrente e metastática<sup>(136)</sup>. Além disso, para câncer de cabeça e pescoço localmente avançado, os anticorpos monoclonais associados com radioterapia também já foram estudados<sup>(137)</sup>. Entretanto, a utilização de anticorpos monoclonais com ou sem quimioterapia nos protocolos de indução é ainda incerta, uma vez que existem apenas estudos fase II que avaliaram essa estratégia<sup>(138, 139)</sup>.



Por fim, com base no que há disponível atualmente na literatura mundial, a contribuição do presente estudo é extremamente relevante, pois enfatiza a escassez de ensaios clínicos randomizados que estudaram o papel da quimioterapia de indução em pacientes exclusivamente com câncer de cavidade oral localmente avançado. Ademais, de acordo com a definição de Oxford <sup>(140)</sup>, a metanálise de ensaios clínicos randomizados é o único estudo capaz de fornecer o nível 1A de evidência médica. Dessa forma, o presente estudo traz o mais alto nível de recomendação em relação à temática proposta.

## **6 CONCLUSÕES**

---

Com base no exposto, conclui-se que:

- Não existem dados disponíveis para a avaliação direta da segurança entre as duas estratégias terapêuticas estudadas, apesar de haver a constatação de que a quimioterapia de indução pode estar associada com o aumento da toxicidade do tratamento;
- A quimioterapia de indução não impactou positivamente em termos de controle locorregional, sobrevida livre de doença e sobrevida global em pacientes com carcinoma de células escamosas de cavidade oral quando administrada antes da cirurgia radical com intenção curativa;
- O subgrupo de pacientes com doença clínica linfonodal cervical N2 é aquele que eventualmente poderia se beneficiar da estratégia de quimioterapia de indução.

## **7 ANEXOS**

---

## ANEXO 1 – Aprovação do Estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP.



### APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em **03.09.14** tomou ciência dos documentos apresentados ao Projeto intitulado **“Quimioterapia de indução seguida de cirurgia com ou sem radioterapia adjuvante para pacientes com diagnóstico de câncer de cavidade oral: revisão sistemática e metanálise”** apresentado pelo Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Octavio Frias de Oliveira , e por não haver nenhum óbice ético , **a proposta foi aprovada.**

Pesquisador responsável: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Pesquisador executante: Gustavo Nader Marta

CEP-FMUSP, 03 de Setembro de 2014.



Prof. Dr. Roger Chammas  
Coordenador  
Comitê de Ética em Pesquisa

---

**ANEXO 2 - Estratégia de busca – MEDLINE**

1. exp mouth neoplasms/
2. exp tongue neoplasms/
3. exp Carcinoma, Squamous Cell/
4. oral squamous cell carcinoma.mp.
5. (OSCC or OCSCC).mp.
6. ((oral\* or mouth\* or bucca\* or oral cavit\* or oral mucosa or mouth mucosa or lip\* or tongue\* or gingiva\* or palat\* or cheek\* or intra-oral\* or intraoral\* or gum or gums or labial\* or vestibule) adj5 (tumour\* or tumor\* or cancer\* or carcinoma\* or carcinogen\* or neoplas\* or malignan\* or metasta\*)).mp.
7. or/1-6
8. exp Chemotherapy, Adjuvant/
9. exp Neoadjuvant Therapy/
10. exp Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/
11. exp induction Chemotherapy/
12. ((adjuvant or neoadjuvant or neo-adjuvant or induction or preoperative) adj5 chemotherap\*).mp.
13. (Chemotherap\* or Chemoradiotherap\*).tw.
14. or/8-13
15. exp Lymph Node Excision/
16. exp Glossectomy/
17. surger\*.tw.
18. or/15-17
19. 7 and 14 and 18

## **8 REFERÊNCIAS**

---

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
2. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res*. 1998;18(6B):4779-86.
3. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-917.
4. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas. Câncer de cavidade oral. 2014. Accessed on March 7, 2015. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>.
5. Bergamasco VD, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Epidemiological profile of the head and neck cancer in the State of São Paulo. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2008;37(1):15-7.
6. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114(5):806-16.
7. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol*. 1994;21(3):281-8.
8. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, Austin DF, Greenberg RS, Preston-Martin S, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res*. 1988;48(11):3282-7.



9. Lewin F, Norell SE, Johansson H, Gustavsson P, Wennerberg J, Biorklund A, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer*. 1998;82(7):1367-75.
10. Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, Van Kirk MA, Lavertu P. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol*. 1997;20(2):146-50.
11. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(10):777-89.
12. De Stefani E, Boffetta P, Oreggia F, Fierro L, Mendilaharsu M. Hard liquor drinking is associated with higher risk of cancer of the oral cavity and pharynx than wine drinking. A case-control study in Uruguay. *Oral Oncol*. 1998;34(2):99-104.
13. Toporcov TN, Tavares GE, Rotundo LD, Vaccarezza GF, Biazevic MG, Brasileiro RS, et al. Do tobacco and alcohol modify protective effects of diet on oral carcinogenesis? *Nutr Cancer*. 2012;64(8):1182-9.
14. Druesne-Pecollo N, Tehard B, Mallet Y, Gerber M, Norat T, Hercberg S, et al. Alcohol and genetic polymorphisms: effect on risk of alcohol-related cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10(2):173-80.
15. Lopez RV, Zago MA, Eluf-Neto J, Curado MP, Daudt AW, da Silva-Junior WA, et al. Education, tobacco smoking, alcohol consumption, and IL-2 and IL-6 gene polymorphisms in the survival of head and neck cancer. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(10):1006-12.

16. Flaitz CM, Hicks MJ. Molecular piracy: the viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol.* 1998;34(6):448-53.
17. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407-20.
18. Lopez RV, Levi JE, Eluf-Neto J, Koifman RJ, Koifman S, Curado MP, et al. Human papillomavirus (HPV) 16 and the prognosis of head and neck cancer in a geographical region with a low prevalence of HPV infection. *Cancer Causes Control.* 2014;25(4):461-71.
19. Kaminagakura E, Villa LL, Andreoli MA, Sobrinho JS, Vartanian JG, Soares FA, et al. High-risk human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma of young patients. *Int J Cancer.* 2012;130(8):1726-32.
20. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-50.
21. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(1):24-35.
22. Ndiaye C, Mena M, Alemany L, Arbyn M, Castellsague X, Laporte L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1319-31.
23. Becher H, Ramroth H, Ahrens W, Risch A, Schmezer P, Dietz A. Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *Int J Cancer.* 2005;116(3):451-7.

- 
24. Hauptmann M, Lubin JH, Stewart PA, Hayes RB, Blair A. Mortality from solid cancers among workers in formaldehyde industries. *Am J Epidemiol.* 2004;159(12):1117-30.
  25. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer.* 2004;108(6):907-11.
  26. Foulkes WD, Brunet JS, Sieh W, Black MJ, Shenouda G, Narod SA. Familial risks of squamous cell carcinoma of the head and neck: retrospective case-control study. *BMJ.* 1996;313(7059):716-21.
  27. Foulkes WD, Brunet JS, Kowalski LP, Narod SA, Franco EL. Family history of cancer is a risk factor for squamous cell carcinoma of the head and neck in Brazil: a case-control study. *Int J Cancer.* 1995;63(6):769-73.
  28. Sale KA, Wallace DI, Girod DA, Tsue TT. Radiation-induced malignancy of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131(5):643-5.
  29. Becker M. Oral cavity, oropharynx, and hypopharynx. *Semin Roentgenol.* 2000;35(1):21-30.
  30. Mukherji SK, Pillsbury HR, Castillo M. Imaging squamous cell carcinomas of the upper aerodigestive tract: what clinicians need to know. *Radiology.* 1997;205(3):629-46.
  31. Sigal R, Zagdanski AM, Schwaab G, Bosq J, Auperin A, Laplanche A, et al. CT and MR imaging of squamous cell carcinoma of the tongue and floor of the mouth. *Radiographics.* 1996;16(4):787-810.
  32. Silverman S, Jr., Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer.* 1984;53(3):563-8.

- 
33. Marta GN, Bergamasco VD, Rodrigues ML, Cerávolo FP, Landman G, Kowalski LP, et al. Oral mucosal melanoma. *Rev Bras Cancerologia*. 2007;53(1):35-9.
34. Crawford BE, Callihan MD, Corio RL, Hyams VJ, Karnei RF. Oral pathology. *Otolaryngol Clin North Am*. 1979;12(1):29-43.
35. Stevens MH, Harnsberger HR, Mancuso AA, Davis RK, Johnson LP, Parkin JL. Computed tomography of cervical lymph nodes. Staging and management of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol*. 1985;111(11):735-9.
36. Prehn RB, Pasic TR, Harari PM, Brown WD, Ford CN. Influence of computed tomography on pretherapeutic tumor staging in head and neck cancer patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;119(6):628-33.
37. Takes RP, Righi P, Meeuwis CA, Manni JJ, Knegt P, Marres HA, et al. The value of ultrasound with ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy compared to computed tomography in the detection of regional metastases in the clinically negative neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;40(5):1027-32.
38. Merritt RM, Williams MF, James TH, Porubsky ES. Detection of cervical metastasis. A meta-analysis comparing computed tomography with physical examination. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123(2):149-52.
39. Rasch C, Keus R, Pameijer FA, Koops W, de Ru V, Muller S, et al. The potential impact of CT-MRI matching on tumor volume delineation in advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39(4):841-8.
40. Schmid DT, Stoeckli SJ, Bandhauer F, Huguenin P, Schmid S, von Schulthess GK, et al. Impact of positron emission tomography on the initial staging and therapy in locoregional advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope*. 2003;113(5):888-91.

- 
41. Teknos TN, Rosenthal EL, Lee D, Taylor R, Marn CS. Positron emission tomography in the evaluation of stage III and IV head and neck cancer. *Head Neck*. 2001;23(12):1056-60.
  42. Lonneux M, Hamoir M, Reyckler H, Maingon P, Duvillard C, Calais G, et al. Positron emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose improves staging and patient management in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter prospective study. *J Clin Oncol*. 2010;28(7):1190-5.
  43. Pindborg JJ. *Atlas of disease of the oral mucosa*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1993.
  44. Committee AJ. *Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
  45. Billroth T, Gussenbauer, C. Ulber die erste durch T Billroth am Menschen ausgeführte Kehldopf-Extirpation und die Auswendig eingeses Kunstlichen Kehlpfes. *Arch Klin Chir*. 1874;17:343-54.
  46. Crile G. Excision of cancer of the head and neck. *JAMA*. 1906;47:1780-6.
  47. Bocca E, Pignataro O. A conservation technique in radical neck dissection. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1967;76(5):975-87.
  48. McGregor IA. The temporal flap in intra-oral cancer: its use in repairing the post-excisional defect. *Br J Plast Surg*. 1963;16:318-35.
  49. Ariyan S. The pectoralis major myocutaneous flap. A versatile flap for reconstruction in the head and neck. *Plast Reconstr Surg*. 1979;63(1):73-81.

- 
50. Demergasso F, Piazza MV. Trapezius myocutaneous flap in reconstructive surgery for head and neck cancer: an original technique. *Am J Surg.* 1979;138(4):533-6.
51. Rodrigues ML, Kohler HF, Faria JC, Ikeda MK, Vartanian JG, Kowalski LP. Reconstruction after extended orbital exenteration using a fronto-lateral flap. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2009;38(8):850-4.
52. Hartl DM, Brasnu DF, Shah JP, Hinni ML, Takes RP, Olsen KD, et al. Is open surgery for head and neck cancers truly declining? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(11):2793-802.
53. Kowalski LP, Sanabria A. Elective neck dissection in oral carcinoma: a critical review of the evidence. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(3):113-7.
54. Hanasono MM, Matros E, Disa JJ. Important aspects of head and neck reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(6):968e-80e.
55. de Bree R, Rinaldo A, Genden EM, Suarez C, Rodrigo JP, Fagan JJ, et al. Modern reconstruction techniques for oral and pharyngeal defects after tumor resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(1):1-9.
56. Skipper HE, Schabel FM, Jr., Mellett LB, Montgomery JA, Wilkoff LJ, Lloyd HH, et al. Implications of biochemical, cytokinetic, pharmacologic, and toxicologic relationships in the design of optimal therapeutic schedules. *Cancer Chemother Rep.* 1970;54(6):431-50.
57. Nishio K, Arai T, Shimoyama T, Fujiwara Y, Tamura T, Saijo N. Translational studies for target-based drugs. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005;56 Suppl 1:90-3.
58. Holland JF. Induction chemotherapy: an old term for an old concept. In: *Neoadjuvant Chemotherapy. Colloque INSERM.* 1986:137-45.

- 
59. Frei A III, Clark JR, Miller D. The concept of neoadjuvant chemotherapy. In: Salmon SE, ed. Adjuvant therapy of cancer. 5<sup>a</sup> ed. Orlando: Grupe & Stratton; 1987. p. 67-77.
60. Nathanson L, Hall TC, Schilling A, Miller S. Concurrent combination chemotherapy of human solid tumors: experience with a three-drug regimen and review of the literature. *Cancer Res.* 1969;29(2):419-25.
61. DeVita VT, Schein PS. The use of drugs in combination for the treatment of cancer: rationale and results. *N Engl J Med.* 1973;288(19):998-1006.
62. DeVita VT, Jr. The influence of information on drug resistance on protocol design. *Ann Oncol.* 1991;2(2):93-106.
63. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol.* 2009;92(1):4-14.
64. Pancari P, Mehra R. Systemic therapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Surg Oncol Clin N Am.* 2015;24(3):437-54.
65. Hennequin C, Favaudon V. Biological basis for chemo-radiotherapy interactions. *Eur J Cancer.* 2002;38(2):223-30.
66. Wennerberg J, Kjellen E, Lybak S, Rydell R, Pero R. Biochemical modulation of chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer. *Anticancer Res.* 1993;13(6B):2501-6.
67. Milas L, Milas MM, Mason KA. Combination of taxanes with radiation: preclinical studies. *Semin Radiat Oncol.* 1999;9(2 Suppl 1):12-26.
68. Marta GN. Radiobiologia: princípios básicos aplicados à prática clínica. *Diagn Tratamento.* 2014;19(1):45-7.

- 
69. Giaccia AJ. Molecular radiobiology: the state of the art. *J Clin Oncol*. 2014;32(26):2871-8.
70. Firat E, Heinemann F, Grosu AL, Hermann F, Niedermann G. Molecular radiobiology meets clinical radiation oncology. *Int J Radiat Biol*. 2010;86(3):252-9.
71. Galluzzi L, Vitale I, Abrams JM, Alnemri ES, Baehrecke EH, Blagosklonny MV, et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death Differ*. 2012;19(1):107-20.
72. Pedraza Muriel V. The impact on oncology of the interaction of radiation therapy and radiobiology. *Clin Transl Oncol*. 2006;8(2):83-93.
73. Marta GN, Silva V, de Andrade Carvalho H, de Arruda FF, Hanna SA, Gadia R, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):9-15.
74. Eisbruch A, Foote RL, O'Sullivan B, Beitler JJ, Vikram B. Intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer: emphasis on the selection and delineation of the targets. *Semin Radiat Oncol*. 2002;12(3):238-49.
75. More Y, D'Cruz AK. Oral cancer: review of current management strategies. *Natl Med J India*. 2013;26(3):152-8.
76. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):e233-40.
77. de Visscher JG, Grond AJ, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol*. 1996;39(1):9-14.



- 
78. Gonzalez-Garcia R, Naval-Gias L, Roman-Romero L, Sastre-Perez J, Rodriguez-Campo FJ. Local recurrences and second primary tumors from squamous cell carcinoma of the oral cavity: a retrospective analytic study of 500 patients. *Head Neck*. 2009;31(9):1168-80.
79. Bradley PJ, MacLennan K, Brakenhoff RH, Leemans CR. Status of primary tumour surgical margins in squamous head and neck cancer: prognostic implications. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;15(2):74-81.
80. Barry CP, Ahmed F, Rogers SN, Lowe D, Bekiroglu F, Brown JS, et al. Influence of surgical margins on local recurrence in T1/T2 oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2015;37(8):1176-80.
81. Bessell A, Glenny AM, Furness S, Clarkson JE, Oliver R, Conway DI, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(9):CD006205.
82. Hicks WL, Jr., Loree TR, Garcia RI, Maamoun S, Marshall D, Orner JB, et al. Squamous cell carcinoma of the floor of mouth: a 20-year review. *Head Neck*. 1997;19(5):400-5.
83. Duvvuri U, Simental AA, Jr., D'Angelo G, Johnson JT, Ferris RL, Gooding W, et al. Elective neck dissection and survival in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. *Laryngoscope*. 2004;114(12):2228-34.
84. de Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, van der Wal JE, van der Waal I. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors--a retrospective analysis of 184 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 1998;56(7):814-20; discussion 20-1.

- 
85. Guney E, Yigitbasi OG. Functional surgical approach to the level I for staging early carcinoma of the lower lip. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004; 131(4):503-8.
86. Capote A, Escorial V, Munoz-Guerra MF, Rodriguez-Campo FJ, Gamallo C, Naval L. Elective neck dissection in early-stage oral squamous cell carcinoma--does it influence recurrence and survival? *Head Neck.* 2007;29(1): 3-11.
87. Pentenero M, Gandolfo S, Carrozzo M. Importance of tumor thickness and depth of invasion in nodal involvement and prognosis of oral squamous cell carcinoma: a review of the literature. *Head Neck.* 2005;27(12):1080-91.
88. Huang SH, Hwang D, Lockwood G, Goldstein DP, O'Sullivan B. Predictive value of tumor thickness for cervical lymph-node involvement in squamous cell carcinoma of the oral cavity: a meta-analysis of reported studies. *Cancer.* 2009;115(7):1489-97.
89. D'Cruz AK, Vaish R, Kapre N, Dandekar M, Gupta S, Hawaldar R, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in node-negative oral cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(6):521-9.
90. Greenberg JS, El Naggari AK, Mo V, Roberts D, Myers JN. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma. Implication for therapeutic decision making. *Cancer.* 2003;98(3):508-15.
91. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ, Webster MH, Robertson AG, MacDonald DG. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection. *Head Neck.* 1999;21(6):517-25.

- 
92. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck*. 2002;24(8):731-6.
93. Monroe MM, Lai SY. Sentinel lymph node biopsy for oral cancer: supporting evidence and recent novel developments. *Curr Oncol Rep*. 2014; 16(5):385.
94. Hinerman RW, Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Villaret DB. Postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity: 35-year experience. *Head Neck*. 2004;26(11):984-94.
95. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501). *Head Neck*. 2005;27(10): 843-50.
96. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
97. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004; 350(19): 1937-44.
98. Iyer NG, Tan DS, Tan VK, Wang W, Hwang J, Tan NC, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer*. 2015;121(10):1599-607.

- 
99. Oliver RJ, Clarkson JE, Conway DI, Glenny A, Macluskey M, Pavitt S, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers: surgical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD006205.
100. Wang SJ, Patel SG, Shah JP, Goldstein DP, Irish JC, Carvalho AL, et al. An oral cavity carcinoma nomogram to predict benefit of adjuvant radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(6):554-9.
101. Licitra L, Grandi C, Guzzo M, Mariani L, Lo Vullo S, Valvo F, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(2):327-33.
102. Stenson KM, Kunnavakkam R, Cohen EE, Portugal LD, Blair E, Haraf DJ, et al. Chemoradiation for patients with advanced oral cavity cancer. *Laryngoscope*. 2010;120(1):93-9.
103. Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, Guo W, William WN, Jr., Sun J, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):744-51.
104. Mak MP, Glisson BS. Is there still a role for induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer? *Curr Opin Oncol*. 2014;26(3):247-51.
105. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Version 5.0.2 [updated September 2011]*. The Cochrane Collaboration; 2008.
106. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.

- 
107. Bossi P, Lo Vullo S, Guzzo M, Mariani L, Granata R, Orlandi E, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2014;25(2):462-6.
108. Fabregas JC, Loaiza-Bonilla A, Talebi TN, Warsch S, Fernandez G, Raez LE, et al. Concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy (sequential approach) in the management of head and neck cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(9):1065-72.
109. Lee HS, Kim WS, Hong HJ, Ban MJ, Lee D, Koh YW, et al. Robot-assisted Supraomohyoid neck dissection via a modified face-lift or retroauricular approach in early-stage cN0 squamous cell carcinoma of the oral cavity: a comparative study with conventional technique. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(12):3871-8.
110. Hanna GJ, Haddad RI, Lorch JH. Induction chemotherapy for locoregionally advanced head and neck cancer: past, present, future? *Oncologist.* 2013;18(3):288-93.
111. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
112. National Cancer Institute. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Accessed on March 20, 2013. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/).
113. Denaro N, Russi EG, Adamo V, Merlano MC. State-of-the-art and emerging treatment options in the management of head and neck cancer: news from 2013. *Oncology.* 2014;86(4):212-29.
114. Ch'ng S, Oates J, Gao K, Foo K, Davies S, Brunner M, et al. Prospective quality of life assessment between treatment groups for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2014;36(6):834-40.

- 
115. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1695-704.
116. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1705-15.
117. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Hernandez JJ, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer group. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2854-60.
118. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, Berrocal A, Garcia-Giron C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2014;25(1):216-25.
119. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):257-64.
120. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(25):2735-43.

- 
121. Beauvillain C, Mahe M, Bourdin S, Peuvrel P, Bergerot P, Riviere A, et al. Final results of a randomized trial comparing chemotherapy plus radiotherapy with chemotherapy plus surgery plus radiotherapy in locally advanced resectable hypopharyngeal carcinomas. *Laryngoscope*. 1997;107(5):648-53.
122. Volling P, Schroder M, Eckel H, Ebeling O, Stennert E. Results of a prospective randomized trial with induction chemotherapy for cancer of the oral cavity and tonsils. *HNO*. 1999;47(10):899-906.
123. Joshi A, Patil VM, Noronha V, Juvekar S, Deshmukh A, Chaturvedi P, et al. Is there a role of induction chemotherapy followed by resection in T4b oral cavity cancers? *Indian J Cancer*. 2013;50(4):349-55.
124. Robbins KT, Samant S, Vieira F, Kumar P. Presurgical cytoreduction of oral cancer using intra-arterial cisplatin and limited concomitant radiation therapy (Neo-RADPLAT). *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(1):28-32.
125. Temam S, Flahault A, Perie S, Monceaux G, Coulet F, Callard P, et al. p53 gene status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patients with locoregionally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2000;18(2):385-94.
126. Perrone F, Bossi P, Cortelazzi B, Locati L, Quattrone P, Pierotti MA, et al. TP53 mutations and pathologic complete response to neoadjuvant cisplatin and fluorouracil chemotherapy in resected oral cavity squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):761-6.
127. Wu Y, Posner MR, Schumaker LM, Nikitakis N, Goloubeva O, Tan M, et al. Novel biomarker panel predicts prognosis in human papillomavirus-negative oropharyngeal cancer: an analysis of the TAX 324 trial. *Cancer*. 2012;118(7):1811-7.

- 
128. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, et al. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(19):3128-37.
129. Cullen KJ, Schumaker L, Nikitakis N, Goloubeva O, Tan M, Sarlis NJ, et al. beta-Tubulin-II expression strongly predicts outcome in patients receiving induction chemotherapy for locally advanced squamous carcinoma of the head and neck: a companion analysis of the TAX 324 trial. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6222-8.
130. Yang CZ, Ma J, Zhu DW, Liu Y, Montgomery B, Wang LZ, et al. GDF15 is a potential predictive biomarker for TPF induction chemotherapy and promotes tumorigenesis and progression in oral squamous cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2014;25(6):1215-22.
131. Zhong LP, Zhu DW, William WN, Jr., Liu Y, Ma J, Yang CZ, et al. Elevated cyclin D1 expression is predictive for a benefit from TPF induction chemotherapy in oral squamous cell carcinoma patients with advanced nodal disease. *Mol Cancer Ther.* 2013;12(6):1112-21.
132. Zhu DW, Liu Y, Yang X, Yang CZ, Ma J, Yang X, et al. Low Annexin A1 expression predicts benefit from induction chemotherapy in oral cancer patients with moderate or poor pathologic differentiation grade. *BMC Cancer.* 2013; 13:301.
133. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, Day R, Holst VA, Wagener MM, et al. Levels of TGF-alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):824-32.
134. Li S, Schmitz KR, Jeffrey PD, Wiltzius JJ, Kussie P, Ferguson KM. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab. *Cancer Cell.* 2005;7(4):301-11.



- 
135. Chung CH, Ely K, McGavran L, Varella-Garcia M, Parker J, Parker N, et al. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4170-6.
136. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27.
137. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol*. 2010;11(1):21-8.
138. Wanebo HJ, Lee J, Burtness BA, Ridge JA, Ghebremichael M, Spencer SA, et al. Induction cetuximab, paclitaxel, and carboplatin followed by chemoradiation with cetuximab, paclitaxel, and carboplatin for stage III/IV head and neck squamous cancer: a phase II ECOG-ACRIN trial (E2303). *Ann Oncol*. 2014;25(10):2036-41.
139. Adkins D, Ley J, Trinkaus K, Thorstad W, Lewis J, Jr., Wildes T, et al. A phase 2 trial of induction nab-paclitaxel and cetuximab given with cisplatin and 5-fluorouracil followed by concurrent cisplatin and radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2013;119(4):766-73.
140. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Accessed on March 7, 2015. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.