

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

PAOLA ANDREA GALBIATTI PEDRUZZI

**Análise de fatores prognósticos clínicos e histopatológicos em pacientes
portadores de carcinoma epidermóide da orofaringe submetidos à
radioterapia isolada ou associada à quimioterapia sistêmica**

São Paulo
2007

PAOLA ANDREA GALBIATTI PEDRUZZI

Análise de fatores prognósticos clínicos e histopatológicos em pacientes portadores de carcinoma epidermóide da orofaringe submetidos à radioterapia isolada ou associada à quimioterapia sistêmica

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo
2007

DEDICATÓRIA

Aos meus pais por terem me dado tudo o que eu precisava para crescer e desenvolver o meu potencial. Hoje reconheço os seus sacrifícios e tudo o que vocês tiveram de abrir mão por mim. E por isso eu só posso dizer: obrigada, amo vocês!

Ao meu pai Ruy, por ter me transmitido os valores mais importantes: a honestidade, a persistência, o perdão e principalmente, a humildade.

À minha mãe, Ivone, por ter sido motorista, cozinheira, professora, companheira... por ter me incentivado a realizar os meus sonhos e ensinado a trilhar o meu caminho.

A toda a minha família e ao meu ex-namorado Evandro, pelo apoio e carinho.

A você, paciente desconhecido, que esperou durante horas para receber o resultado dos exames e ter o diagnóstico do câncer. Obrigada, pois o seu sofrimento e perseverança me ensinaram muito sobre o valor da vida.

A todos que com pequenos gestos, mostram a grandeza do Ser Humano...

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, cujo apoio, sugestões e conhecimento científico foram fundamentais para atingir os objetivos propostos.

Ao Dr. Benedito V. de Oliveira, que acompanhou os primeiros passos da minha trajetória acadêmica, por tudo o que ensinou até o dia de hoje.

Ao Hospital Erasto Gaertner e Hospital A.C. Camargo que proporcionaram a realização de todo o trabalho.

Aos colegas Ana Paula Pimenta, Diogo Valladares, Cláudia Guirello Munhoz, Fábio Tironi e Flávio Saavedra Tomasich, pelo auxílio e sugestões concedidos durante o estudo.

À estatística Inês N. Nishimoto pela enorme contribuição na análise dos dados e pelo companheirismo.

Ao estatístico Elias Skrainiski que participou na elaboração e análise dos dados.

Aos funcionários do Serviço de Patologia e Serviço de Arquivo Médico e Estatístico por toda a dedicação e empenho profissional prestados.

Aos demais profissionais, colegas e amigos que de alguma forma contribuíram para o estudo e não foram citados.

"... os que esperam no Senhor renovam as suas forças, sobem com asas como águias, correm e não se cansam, caminham e não se fatigam"

Isaías 40:31

RESUMO

PEDRUZZI, P.A.G. Análise de fatores prognósticos clínicos e histopatológicos em pacientes portadores de carcinoma epidermóide da orofaringe submetidos à radioterapia isolada ou associada à quimioterapia sistêmica. 2007. 176 f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

A extensão anatômica do tumor é o fator mais importante na avaliação do prognóstico e planejamento do tratamento dos carcinomas epidermóides da cabeça e do pescoço. Além do TNM, outros parâmetros relacionados ao paciente e ao tumor auxiliam na avaliação do prognóstico. Este estudo tem por objetivo identificar fatores prognósticos demográficos, clínicos, tumorais e histopatológicos, associados à sobrevida e resposta ao tratamento no carcinoma da orofaringe. Trata-se de uma análise de 361 pacientes, submetidos à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia, de 1990 a 2001, no Hospital A. C. Camargo (São Paulo) e Hospital Erasto Gaertner (Curitiba, Paraná). Entre as variáveis estudadas, encontra-se a gravidade dos sintomas, avaliada conforme o modelo de Piccirillo e Pugliano. Foram analisados os sistemas de estadiamento de Berg, TANIS 3, TANIS 4, Hart, Kiricuta e Hall, que são modificações do TNM feitas a partir do reagrupando das categorias T e N, com a finalidade de melhorar a avaliação do prognóstico. A análise estatística utilizou o método de Kaplan-Meier e o modelo de riscos proporcionais de Cox. Os principais resultados foram que a maioria dos tumores era da tonsila (47%) ou base da língua (28%), estádios clínicos III (13%) e IV (80%). A radioterapia exclusiva foi empregada em 73% dos casos. Houve resposta ao tratamento em 65% dos casos e 80% dos pacientes foram a óbito pela doença. O tempo médio de seguimento foi de 24 meses, e as variáveis significativas na avaliação da sobrevida global, que aos 5 anos foi de 18%, foram: idade em anos (≤ 45 : 13%; 46 – 55: 23%;

56 – 65: 19%; 66 – 75: 12%; > 75: 7%) ($p = 0,0425$); índice de Zubrod (1: 24%; 2: 8%; 3: 0%) ($p < 0,001$); emagrecimento (presente: 13%; ausente: 29%) ($p = 0,0022$); comorbidades (presentes: 11%; ausentes: 26%) ($p < 0,001$); estágio de Piccirillo (local: 31%, extra-local: 15%; regional: 14%) ($p < 0,001$); estágio de Pugliano (nenhum: 44%; leve: 15%; moderado: 13%; severo: 12%) ($p < 0,001$); envolvimento de partes moles (ausente: 21%; espaço carotídeo: 4%; espaço mastigatório: 0%) ($p < 0,001$); mobilidade dos linfonodos (móveis: 15%; semi-fixos: 12%; fixos: 6%) ($p = 0,0300$); dose de RT (< 60 Gy: 3%; 60 a 69Gy: 14%; ≥ 70 Gy: 22%) ($p < 0,001$). Todos os sistemas de estadiamento foram significativos na análise da sobrevida ($p < 0,001$) e na população estudada, destacaram-se o TANIS 3, Hart e Berg. A resposta ao tratamento foi melhor nos tumores do palato mole e exofíticos ($p = 0,022$). A análise multivariada mostrou como fatores independentes: o índice de Zubrod, o estágio de gravidade dos sintomas de Pugliano, a presença de comorbidades, o estadiamento de Berg e a dose da radioterapia. Observou-se que a combinação de fatores clínicos, tais como sintomatologia, estado geral, emagrecimento e comorbidades, resulta num estágio de gravidade clínica de grande relevância, podendo ser associada aos dados morfológicos do TNM, para uma melhor avaliação do prognóstico do carcinoma da orofaringe.

Descritores: Carcinoma da orofaringe; fatores prognósticos; estadiamento.

ABSTRACT

PEDRUZZI, P.A.G. Analysis of clinical and histopathological prognostic factors in patients with oropharynx squamous carcinoma submitted to radiotherapy alone or in combination with systemic chemotherapy. 2007. 176 f. Thesis (M. Sc.) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

The size of a tumor is the most important anatomic factor for assessing the prognosis and planning the treatment of head and neck tumors.. In addition to TNM, other factors contribute to the assessment of the prognosis, such as symptoms, comorbidities, macroscopic and microscopic features of the tumor, among others. The objective of this study was to identify demographic, clinical, tumoral and histopathological prognostic factors associated with patient survival and treatment response. We reviewed 361 medical records of patients with oropharynx squamous carcinoma, admitted to the Hospital A. C. Camargo and Hospital Erasto Gaertner, submitted to radiotherapy alone or in combination with chemotherapy, from 1990 to 2001. Among the variables we studied, the severity of the symptoms was assessed according to Piccirillo's and Pugliano's staging systems. We also analyzed the staging systems developed by Berg, TANIS 3, TANIS 4, Hart, Kiricuta and Hall, which are TNM modifications based upon the regrouping of the T and N categories, aiming to improve the prognosis assessment. As for the statistical analysis, we used the Kaplan-Meier method and Cox model. The main results were the following: most tumors were sited at the tonsil (47%) or base of the tongue (28%), at clinical stage III (13%) or IV (80%). Radiotherapy alone was used in 73% of the cases. Treatment response was achieved by 65% of the patients, mortality was seen in 80% of the cases. The average follow-up time was of 24 months, and the significant variables in the assessment of overall survival, which was of 17.6 % at 5 years,

were the following: age in years (≤ 45 : 13%; 46 – 55: 23%; 56 – 65: 19%; 66 – 75: 12%; > 75 : 7%) ($p = 0.0425$); Zubrod scale (1: 24%; 2: 8%; 3: 0%) ($p < 0.001$); weight loss (present: 13%; absent: 29%) ($p = 0.0022$); comorbidities (present: 11%; absent: 26%) ($p = 0.0006$); Piccirillo's staging (local: 31%; extra-local: 15%; regional: 14%) ($p < 0.001$); Pugliano's staging (none: 44%; mild: 15%; moderate: 13%; severe: 12%) ($p < 0.001$); involvement of soft areas (absent: 21%; carotid area: 4%; masticatory area: 0%) ($p < 0.001$); lymph node mobility (movable: 15%; semifixed: 12%; fixed: 6%) ($p = 0.03$); RT doses (< 60 Gy: 3%; 60 a 69Gy: 14%; ≥ 70 Gy: 22%) ($p < 0,001$). All the staging systems were significant for survival analysis ($p < 0.001$), and the ones that stood out were TANIS 3, Hart and Berg. Treatment response was better in the soft palate and exophytic tumors ($p = 0.022$). The multivariate analysis showed, as independent factors, the Zubrod scale, Pugliano's clinical severity staging system, comorbidities, Berg's staging and the radiotherapy dose. We have come to the conclusion that the combination of clinical factors, such as symptomatology, the patients' general condition, weight loss and comorbidities, leads to a highly relevant stage of clinical severity. As far as the prognosis assessment of oropharynx carcinoma is concerned, such factors may be associated with the TNM morphological features.

Keywords: Oropharyngeal carcinoma; prognostic factors; staging

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Sistema de estadiamento TNM.....	58
Figura 2 - Sistema de estadiamento Berg.....	58
Figura 3 - Sistema de estadiamento TANIS 3 (Jones).....	59
Figura 4 - Sistema de estadiamento TANIS 4 (Synderman).....	59
Figura 5 - Sistema de estadiamento Hart.....	59
Figura 6 - Sistema de estadiamento Kiricuta.....	60
Figura 7 - Sistema de estadiamento Hall.....	60
Figura 8 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Berg.....	76
Figura 9 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e TANIS 3.....	76
Figura 10 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e TANIS 4.....	77
Figura 11 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Hart.....	77
Figura 12 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Kiricuta.....	78
Figura 13 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Hall.....	78
Figura 14 - Sobrevida Global	83
Figura 15 - Correlação entre o índice de Zubrod e a sobrevida global.....	86
Figura 16 - Correlação entre o emagrecimento e a sobrevida global.....	87

Figura 17 - Correlação entre a presença de comorbidades e a sobrevida global.....	87
Figura 18 - Correlação entre o estágio de gravidade dos sintomas de Piccirillo adaptado e a sobrevida global.....	88
Figura 19 - Correlação entre o estágio de severidade dos sintomas de Pugliano e a sobrevida global.....	88
Figura 20 - Correlação entre o nível de hemoglobina e a sobrevida global.....	89
Figura 21 - Correlação entre o local primário do tumor e a sobrevida global.....	90
Figura 22 - Correlação entre a mobilidade dos linfonodos e a sobrevida global.....	91
Figura 23 - Correlação entre o estágio T (tumor) e a sobrevida global.....	92
Figura 24 - Correlação entre o estágio N (nódulo) e a sobrevida global.....	92
Figura 25 - Correlação entre o estadiamento TNM e a sobrevida global.....	94
Figura 26 - Correlação entre o estadiamento Berg e a sobrevida global.....	94
Figura 27 - Correlação entre o estadiamento TANIS 3 a sobrevida global.....	95
Figura 28 - Correlação entre o estadiamento TANIS 4 e a sobrevida global.....	95
Figura 29 - Correlação entre o estadiamento Hart e a sobrevida global.....	96
Figura 30 - Correlação entre o estadiamento Kiricuta e a sobrevida global.....	96
Figura 31 - Correlação entre o estadiamento Hall e a sobrevida global.....	97
Figura 32 - Correlação entre a dose de radioterapia e a sobrevida global.....	98
Figura 33 - Sobrevida livre de doença.....	100
Figura 34 - Correlação entre o índice de Zubrod e a sobrevida livre de doença.....	103
Figura 35 - Correlação entre o emagrecimento e a sobrevida livre de doença.....	103
Figura 36 - Correlação entre a presença de comorbidades e a sobrevida livre de doença	104

Figura 37 - Correlação entre a sobrevida livre de doença e o estágio de gravidade dos sintomas de Pugliano.....	104
Figura 38 - Correlação entre o estágio T (tumor) e a sobrevida livre de doença.....	106
Figura 39 - Correlação entre o estágio N (nódulo) e a sobrevida livre de doença.....	107
Figura 40 - Correlação entre o estadiamento TNM e a sobrevida livre de doença.....	109
Figura 41 - Correlação entre o estadiamento Berg e a sobrevida livre de doença.....	109
Figura 42 - Correlação entre o estadiamento TANIS 3 e a sobrevida livre de doença.....	110
Figura 43 - Correlação entre o estadiamento TANIS 4 e a sobrevida livre de doença.....	110
Figura 44 - Correlação entre o estadiamento Hart e a sobrevida livre de doença.....	111
Figura 45 - Correlação entre o estadiamento Kiricuta e a sobrevida livre de doença.....	111
Figura 46 - Correlação entre o estadiamento Hall e a sobrevida livre de doença.....	112
Figura 47 - Correlação entre a dose de radioterapia e a sobrevida livre de doença.....	113
Figura 48 - Sobrevida em meses para cada sistema de estadiamento.....	124

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento do Câncer da Orofaringe.....	36
Tabela 2 - Sistemas de estadiamento propostos e publicações originais.....	37
Tabela 3 - Índice de Zubrod (ECOG).....	39
Tabela 4 - Índice de Karnofsky.....	40
Tabela 5 - Modelo desenvolvido por Piccirillo et al. (1994), para graduação da gravidade dos sintomas no câncer da laringe.....	42
Tabela 6 - Relação das variáveis avaliadas no estudo.....	53
Tabela 7 - Correlação entre os índices de Zubrod e Karnofsky.....	54
Tabela 8 - Modelo proposto no estudo para avaliação da gravidade dos sintomas no CEC da orofaringe.....	56
Tabela 9 - Distribuição da casuística de acordo com as variáveis demográficas e hábitos de vida.....	70
Tabela 10 - Distribuição da casuística de acordo com as variáveis clínicas.....	72
Tabela 11 - Distribuição da casuística de acordo com as variáveis clínicas relacionadas ao tumor.....	74
Tabela 12 - Distribuição da casuística de acordo com as variáveis clínicas relacionadas ao tumor (estadiamento).....	75
Tabela 13 - Distribuição da casuística de acordo com o tratamento.....	82
Tabela 14 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e as variáveis demográficas e hábitos de vida.....	84
Tabela 15 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e as variáveis clínicas.....	85

Tabela 16 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e as variáveis relacionadas ao tumor.....	91
Tabela 17 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e as variáveis do tumor (estadiamento).....	93
Tabela 18 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e as variáveis de tratamento.....	99
Tabela 19 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis demográficas e hábitos de vida	101
Tabela 20 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis clínicas.....	102
Tabela 21 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos do tumor.....	105
Tabela 22 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis do tumor (estadiamento)	108
Tabela 23 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis de tratamento.....	114
Tabela 24 - Associação entre a resposta ao tratamento e as variáveis demográficas e hábitos de vida.....	115
Tabela 25 - Associação entre a resposta ao tratamento e as variáveis clínicas.....	116
Tabela 26 - Associação entre a resposta ao tratamento e as variáveis do tumor.....	118
Tabela 27 - Associação entre a resposta ao tratamento e as variáveis do tumor (estadiamento).....	119
Tabela 28 - Associação entre a resposta ao tratamento e as variáveis de tratamento.....	121
Tabela 29 - Variáveis demográficas, hábitos de vida, relacionadas ao paciente, tumor e tratamento usadas no modelo de regressão de Cox, com as respectivas categorias e distribuição de pacientes.....	122

Tabela 30 - Riscos relativos de morte e respectivos intervalos de confiança de 95% estimados pelo modelo de regressão de Cox	123
Tabela 31 - Resultados do teste log-rank para comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e do teste de razão de verossimilhanças do modelo de Cox...	125
Tabela 32 - Risco relativo pela classificação TNM e distribuição da população.....	126
Tabela 33 - Risco relativo para cada sistema de estadiamento (modelo de Cox) e distribuição da população.....	126
Tabela 34 - Consistência, discriminação, percentual da variância explicada, inclinação, balanceamento e escore médio para cada estadiamento.....	127
Tabela 35 - Resultado dos principais estudos quando ao impacto da comorbidade na sobrevida dos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço.....	143

LISTA DE SIGLAS

5FU	Nome da droga 5-fluoruracil
ACE-27	Adult Comorbidity Evaluation 27
AJCC	do inglês “American Joint Committee on Cancer”
AL	Acelerador Linear
CDDP	Nome da droga cisplatino
CEC	Carcinoma epidermóide
cGy	Centigrays: unidade de dose absorvida de irradiação correspondente a 1 rad
⁶⁰ Co	Bomba de cobalto
dL	Unidade de volume decilitro que corresponde à décima parte do litro / 1 dl = 100 ml
EC	Estádio clínico, graduação da doença conforme estadiamento
ECOG	do inglês “Eastern Cooperative Oncology Group”
EORTC	do inglês “European Organization for the Research and Treatment of Cancer”
EUA	Estados Unidos da América
g/dL	Gramas por decilitro
Gy	Grays: unidade de dose absorvida correspondente a 100 rads
Hb	Níveis de hemoglobina sanguíneo
HEG	Hospital Erasto Gaertner
HF	Hiperfracionamento – modalidade de fracionamento da radioterapia
HPV	do inglês “Human Papilloma Vírus” (vírus do papiloma humano)

INCA	Instituto Nacional do Câncer, localizado no Rio de Janeiro, Brasil
KFI	do inglês “Kaplan-Feinstein Comorbidity Index”
KPS	do inglês “Karnofsky’s Performance Score” (escala de Karnofsky)
LN	Linfonodos
MKFI	do inglês “Modified Kaplan-Feinstein Index”
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, EUA
N0	Linfonodos negativos
OMS	Organização Mundial de Saúde
RC	Resposta completa à radioterapia
RP	Resposta parcial à radioterapia
RR	Razão entre Riscos
RT	Radioterapia
RTOG	do inglês “Radiation Therapy Oncology Group”
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
UICC	do inglês “International Union Against Cancer”

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	21
2 REVISÃO DE LITERATURA	24
2.1 ANATOMIA, DRENAGEM LINFÁTICA E FISIOLOGIA	24
2.2 EPIDEMIOLOGIA	27
2.3 FATORES DE RISCO	30
2.4 HISTOLOGIA	33
2.5 EVOLUÇÃO	33
2.6 DIAGNÓSTICO	34
2.7 FATORES PROGNÓSTICOS	35
2.8 TRATAMENTO	44
2.9 MARCADORES MOLECULARES	47
3 OBJETIVOS	49
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	50
4.1 CASUÍSTICA	50
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	51
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	51
4.4 MÉTODO	52
4.4.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS DE VIDA	52
4.4.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS	54
4.4.2.1 ESTADO GERAL	54

4.4.2.2 EMAGRECIMENTO	54
4.4.2.3 COMORBIDADES	55
4.4.2.4 SINTOMAS	55
4.4.2.5 NÍVEL DE HEMOGLOBINA	57
4.4.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TUMOR	57
4.4.3.1 LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMÁRIO	57
4.4.3.2 ESTADIAMENTO	57
4.4.3.3 EXTENSÃO DA DOENÇA	60
4.4.3.4 ASPECTO MACROSCÓPICO DO TUMOR	61
4.4.3.5 MOBILIDADE DOS LINFONODOS	61
4.4.4 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS	61
4.4.5 TRATAMENTO	63
4.4.5.1 RADIOTERAPIA	63
4.4.5.2 QUIMIOTERAPIA	63
4.4.5.3 RESPOSTA AO TRATAMENTO.....	64
4.4.5.4 RECIDIVA	64
4.4.5.5 PRESENÇA DE OUTROS TUMORES	65
4.4.5.6 SITUAÇÃO NO ÚLTIMO CONTATO	65
4.4.6 MÉTODO ESTATÍSTICO	66
5 RESULTADOS	69
5.1 RESULTADOS GERAIS	69

5.1.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS DE VIDA	69
5.1.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS	70
5.1.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TUMOR	73
5.2 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS	79
5.3 VARIÁVEIS DE TRATAMENTO	79
5.4 ANÁLISE DA SOBREVIDA ATUARIAL	83
5.4.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS DE VIDA	83
5.4.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS	85
5.4.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TUMOR	89
5.4.4 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS	97
5.4.5 TRATAMENTO	97
5.5 ANÁLISE DA SOBREVIDA LIVRE DE DOENÇA	99
5.5.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS DE VIDA	100
5.5.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS	101
5.5.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TUMOR	105
5.5.4 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS	112
5.5.5 VARIÁVEIS DE TRATAMENTO	113
5.6 RESPOSTA AO TRATAMENTO	114
5.6.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS DE VIDA	114
5.6.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS	115
5.6.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TUMOR	117

5.6.4 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS	120
5.6.5 VARIÁVEIS DE TRATAMENTO	120
5.7 ANÁLISE MULTIVARIADA	121
5.8 ANÁLISE DOS SISTEMAS DE ESTADIAMENTO	123
6 DISCUSSÃO	129
6.1 DADOS GERAIS	129
6.2 VARIÁVEIS PROGNÓSTICAS	130
6.2.1 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS E HÁBITOS DE VIDA	131
6.2.2 VARIÁVEIS CLÍNICAS	136
6.2.3 VARIÁVEIS RELACIONADAS AO TUMOR	145
6.2.4 VARIÁVEIS HISTOPATOLÓGICAS	153
6.2.5 VARIÁVEIS DE TRATAMENTO	154
7 CONCLUSÕES	160
REFERÊNCIAS	162

1 INTRODUÇÃO

O trato aéreo-digestório superior inclui a boca, a orofaringe, a nasofaringe, a hipofaringe, a laringe, os seios paranasais e as cavidades nasais. O câncer da orofaringe representa aproximadamente 3 a 5% das neoplasias nos homens e 22% dos tumores da cabeça e do pescoço, sendo menos freqüente que os tumores da boca e da laringe (GREENLEE et al., 2000; TOMASICH et al., 2000; INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - INCA, 2004; PEDRUZZI et al., 2006).

Apesar de serem regiões anatômicas distintas, o câncer da boca e da orofaringe apresentam fatores de risco e apresentação clínica semelhantes e, por este motivo, a maioria dos estudos epidemiológicos os analisa de forma conjunta (MARCUS et al., 2004; CONWAY et al., 2006).

Aproximadamente 2/3 dos pacientes apresentam doença avançada ao diagnóstico e probabilidade de sobrevida é de aproximadamente 30% (AMBROSCH; KRON; FREUDENBERG, 1998; PATEL; SHAH, 2001; KRAUS; JOE, 2003). Entre os fatores responsáveis pela detecção tardia, pode-se citar a sintomatologia escassa nos estádios iniciais da doença e a presença de drenagem linfática exuberante na orofaringe (KANDA et al., 2001; PATEL; SHAH, 2001; ZHEN et al., 2004). Há correlação entre o prognóstico e o estágio da doença, o que torna o diagnóstico precoce essencial na redução da mortalidade por câncer da orofaringe (HO; ZAHURAK; KOCH, 2004).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza que o câncer deve ser tratado como um problema de saúde pública. No Brasil a estimativa, segundo o INCA, para o ano de

2006 é de 472 mil casos novos e 130 mil mortes, correspondendo à segunda causa de morte no país (INCA, 2005).

Há vários fatores que contribuem para o aumento da incidência do câncer no Brasil, entre eles o aumento crescente da expectativa de vida da população, a industrialização e a urbanização. Por outro lado os avanços tecnológicos no setor da saúde possibilitaram a melhoria dos meios de diagnóstico e de tratamento, com impacto na redução das taxas de mortalidade em algumas neoplasias e ainda pouco significativas na análise geral da sobrevida.

Os custos da doença no país são classicamente divididos em custos diretos e indiretos. Os custos diretos incluem os gastos com campanhas de prevenção, diagnóstico e tratamento. Os custos indiretos são representados pelas perdas de produção dos trabalhadores decorrentes da incapacidade, morbidade e mortalidade provocadas pela doença.

Os tumores da boca e da orofaringe, pelas expressivas taxas de incidência e de mortalidade, constituem-se em uma relevante preocupação para a saúde no mundo, particularmente nos países em desenvolvimento (ELTER; PATTON; STRAUSS, 2005; ANDREOTTI et al., 2006). Observa-se um aumento mundial da incidência do câncer da orofaringe e aumento do número de casos de doença avançada em alguns relatos (BROUHA et al., 2003; CARVALHO et al., 2005; CONWAY et al., 2006).

As estimativas para o Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram de 13.000 casos novos e mais de 3.000 mortes por câncer da boca e orofaringe, no ano de 2005 (INCA, 2004). Alguns estudos mostraram melhora no controle loco-regional e sobrevida da doença nos últimos anos (CARVALHO et al., 2003; CARVALHO et al., 2004; HO; ZAHURAK; KOCH, 2004; CARVALHO et al. 2005).

Os fatores prognósticos do câncer da orofaringe são pouco conhecidos e a estratificação dos tumores em grupos prognósticos tem sido um desafio. A extensão do tumor avaliado tradicionalmente pelo sistema TNM, proposto pela American Joint Committee on

Cancer (AJCC) e International Union Against Cancer (UICC), é o principal parâmetro utilizado na classificação do paciente em grupos prognósticos.

No carcinoma epidermóide (CEC) do trato aéreo-digestório superior, fatores relacionados ao paciente, ao tumor e ao tratamento são considerados fatores prognósticos significativos (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; QUON; LIU; CUMMINGS, 2001; FRANZI, 2002). Os parâmetros prognósticos importantes no CEC da cabeça e do pescoço conhecidos e em estudo, podem ser adicionados ao TNM (RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; PATEL; SHAH, 2005).

A necessidade de melhorar o valor prognóstico do estadiamento levou ao desenvolvimento de outros sistemas de estadiamento, considerados variações do TNM. Além dos dados morfológicos contemplados no TNM e demais sistemas pode-se determinar o estadiamento funcional dos pacientes avaliando-se alguns parâmetros clínicos como o estado geral, a sintomatologia e a presença de comorbidades (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; PUGLIANO et al., 1999; PICCIRILLO, 2000).

O conhecimento dos fatores prognósticos é importante porque possibilita a avaliação da sobrevida, do risco de recidiva e da resposta ao tratamento (BURKE; HENSON, 1993). Na ausência de estudos prospectivos randomizados, comparando cirurgia e radioterapia, as análises retrospectivas são importantes na seleção de novas formas de abordagem do câncer da orofaringe (CARVALHO et al., 2003).

A identificação de fatores prognósticos independentes em um grupo específico de pacientes com tumor de uma localização anatômica, submetidos a um tratamento, pode fornecer informações importantes para o planejamento terapêuticos dos casos a serem tratados no futuro.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Anatomia, Drenagem Linfática e Fisiologia

A faringe é o segmento do trato aéreo-digestório superior que representa uma via comum para os sistemas digestório e respiratório. Pode ser dividida em 3 segmentos: uma porção superior ou nasal, chamada nasofaringe ou epifaringe que, funcionalmente pertence ao aparelho respiratório; uma porção média ou oral, a orofaringe ou mesofaringe, que se comunica com a boca, sendo via comum dos sistemas respiratório e digestório; uma terceira porção, chamada hipofaringe, que apresenta comunicação ampla com a laringe. O osso hióide divide a faringe, longitudinalmente, em regiões supra-hióidea (nasofaringe e orofaringe) e infra-hióidea (hipofaringe). A altura da faringe, desde a base do crânio até a junção faringoesofágica, é de aproximadamente 14 cm, assim distribuída: 4,5 cm na nasofaringe, 4 cm na orofaringe e 5 cm na hipofaringe (APRIGLIANO FILHO; MOREIRA, 2001).

A orofaringe apresenta importantes relações anatômicas. A parede posterior corresponde à 3ª vértebra cervical, tendo, à frente, os músculos pré-vertebrais. O espaço retrofaríngeo é um espaço virtual, que se estende ao espaço retroesofágico, no mediastino posterior e é preenchido por tecido frouxo e nódulos linfáticos retrofaríngeos. Anteriormente, a orofaringe se comunica com a boca e, lateralmente, a relação mais importante é com o espaço parafaríngeo. Este pode ser avaliado através de tomografia computadorizada ou ressonância magnética, com difícil acesso ao exame físico. Comunica-se superiormente com a fossa infratemporal e, abaixo, com a loja submandibular. É dividido em espaços pré-estilóideo

e retro-estilóideo, pelo diafragma estilóide, que é constituído pelos músculos estilofaríngeo, estiloglosso, estilo-hióideo e ventre posterior do músculo digástrico. O espaço pré-estilóideo é subdividido em espaço ou loja parotidiana e espaço paratonsilar. O espaço retro-estilóideo contém o feixe vâsculo-nervoso do pescoço, que inclui a veia jugular interna, artéria carótida interna e os pares cranianos IX, X e XI (APRIGLIANO FILHO; MOREIRA, 2001).

A UICC classifica a orofaringe em 4 sub-regiões anatômicas: parede anterior (base de língua e valécula), parede lateral (tonsilas faríngeas, fossas e pilares tonsilares), parede posterior e parede superior (superfície inferior de palato mole e úvula) (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER – AJCC, 1997).

A classificação do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, EUA (MSKCC), de 1986, padronizou a nomenclatura dos níveis de drenagem linfonodal separando os linfonodos (LN) em: nível I (submentais e submandibulares), nível II (1/3 superior da veia jugular interna), nível III (1/3 médio da veia jugular interna), nível IV (1/3 inferior da veia jugular interna), nível V (triângulo posterior) e nível VI (compartimento central do pescoço) (KLIGERMAN; LIMA, 2001).

A disseminação regional linfática depende da localização, extensão e profundidade de invasão dos tumores. Os principais sítios de drenagem do CEC da orofaringe são os níveis II, III e IV e, menos freqüente, os níveis I e V (CANDELA; KOTHARI; SHAH, 1990; PATEL; SHAH, 2001). Vartanian et al. (2003) encontraram os níveis I a III como os principais níveis de drenagem dos tumores da orofaringe. A freqüência de metástases nos níveis I e V é de aproximadamente 2% na ausência de metástases para outras cadeias de drenagem e 10 a 12% quando há envolvimento de outros níveis. As metástases para os linfonodos do espaço retrofaríngeo são mais comuns no carcinoma da tonsila, palato mole e parede posterior, e menos freqüentes nos carcinomas da base da língua (PATEL; SHAH, 2001; DOWECK et al., 2003).

A parede anterior da orofaringe é formada pela base da língua e valécula e é limitada anteriormente pelas papilas circunvaladas. Os linfáticos drenam inicialmente para os linfonodos dos níveis II, III e IV. A base da língua, por conter um aglomerado de tecido linfático, tem aspecto nodular, o que dificulta o diagnóstico das lesões iniciais (PATEL; SHAH, 2001). Amorim Filho et al. (2003), que analisaram 290 pacientes portadores de CEC da base da língua, encontraram como principais sítios de metástases linfonodais o nível II (69%), III (14%) e I (12%). Os níveis IV e V estavam envolvidos em 3% dos casos.

A parede lateral da orofaringe é constituída pelas tonsilas, fossa e pilares tonsilares e, posteriormente, pela parede faríngea lateral. A fossa tonsilar contém a tonsila e é formada pelos pilares anterior (músculo palatoglosso) e posterior (músculo palatofaríngeo). A tonsila, parte do anel de Waldeyer, consiste num aglomerado de tecido linfático, formando criptas profundas, que pode ser o local de origem dos carcinomas epidermóides, podendo se manifestar sem ulceração da mucosa. A drenagem linfática ocorre inicialmente para os linfonodos dos níveis II, III, IV e retrofaríngeos. Os linfáticos da porção superior da parede lateral drenam para os linfonodos retrofaríngeos, representados pelo linfonodo de Rouvière, localizado junto à base do crânio, entre a artéria carótida interna e a parede lateral da faringe (PATEL; SHAH, 2001; DOWECK et al., 2003).

A parede posterior da orofaringe se estende da altura do palato duro ao osso hióide e apresenta continuidade com a hipofaringe. Ao contrário das demais regiões da orofaringe, a mucosa é lisa e apresenta escassos agregados de tecido linfóide. A primeira cadeia de drenagem dos tumores da parede posterior são os linfonodos retrofaríngeos e o linfonodos dos níveis II e III. A parede superior da orofaringe é formada pelo palato mole e úvula, que formam o teto da orofaringe e o assoalho da nasofaringe, separando estas duas estruturas. A drenagem linfática dos tumores do palato mole ocorre principalmente para os linfonodos do nível II e retrofaríngeos (PATEL; SHAH, 2001). A taxa de metástases ocultas por CEC do

palato mole, para o espaço parafaríngeo, é de 40% nos estádios avançados e de 4% nos estádios iniciais (DOUGLAS et al., 2005).

O risco de metástases bilaterais ou contralaterais é maior em tumores próximos ou com invasão da linha média, como exemplo, os tumores do palato mole, base da língua e parede posterior da faringe (KRAUS; JOE, 2003). Os pacientes com CEC da base da língua apresentam risco significativamente maior de metástases cervicais bilaterais, 30 a 40%, em comparação aos tumores da tonsila, 14% (PATEL; SHAH, 2001; DOWECK et al., 2003).

Funcionalmente, a orofaringe atua nos mecanismos de produção da fala, respiração e deglutição. A deglutição consiste numa série de mecanismos ordenados que permitem a propulsão dos alimentos da boca ao esôfago. Os estágios de deglutição são denominados de bucal, faríngeo e esofágico. O tempo faríngeo, mais importante e complexo da deglutição, consiste em 4 fases: fechamento do esfíncter velofaríngeo, oclusão do esfíncter laríngeo, mecanismo de propulsão faríngea e abertura do esfíncter superior do esôfago. O mecanismo de propulsão faríngea envolve, entre outras forças, o recuo da base da língua durante a passagem do alimento da boca à orofaringe, através da contração dos músculos estiloglosso e palatoglosso (APRIGLIANO FILHO; MOREIRA, 2001).

Devido a essas funções importantes, as ressecções cirúrgicas extensas podem resultar em alterações funcionais severas (LIN et al., 2005). Da mesma forma, a radioterapia apresenta toxicidade a curto e longo prazo, incluindo a mucosite, distúrbios de deglutição e xerostomia (RIEGER et al., 2006).

2.2 Epidemiologia

A incidência do câncer da orofaringe varia em diferentes países, representando, de forma geral, a 8ª e a 10ª neoplasia mais freqüente (BETTENDORFA; PIFFKO`B;

BA'NKFALVI, 2004; CONWAY et al., 2006; PEDRUZZI et al., 2006), o que corresponde, aproximadamente, a 8,3 casos por 100.000 indivíduos no mundo (DOUGLAS et al., 2005). A incidência é maior em países em desenvolvimento ou pouco desenvolvidos. Na Índia, por exemplo, os tumores da boca e orofaringe são responsáveis por 40% de todas as neoplasias, sendo estas mais comuns nos homens. Na Inglaterra, os tumores da cabeça e do pescoço, incluindo a laringe, representaram a 4ª neoplasia mais freqüente no homem e a 11ª entre as mulheres (CONWAY et al., 2006). Em Taiwan, no ano de 1999, a incidência de câncer da orofaringe foi de 25.31/100.000 nos homens, representando o 4º tumor mais comum (CHEN et al., 2004).

Ao mesmo tempo em que parece ocorrer o aumento mundial da incidência do câncer da orofaringe (CONWAY et al., 2006; BROUHA et al., 2003; CARVALHO et al., 2005), em alguns países, como a Tailândia, a incidência diminuiu nas últimas décadas devido a mudanças de hábitos da população, com a diminuição do uso do fumo mascado (REICHART et al., 2003).

As estimativas de incidências de tumores da boca e da orofarige, para o ano de 2006, nos Estados Unidos (EUA), foi 33.990 casos novos e 7.430 óbitos pela doença. Nos homens a estimativa foi de 20.180 casos, representando 3% das neoplasias (JEMAL et al., 2006). A incidência estimada de câncer da orofaringe no Brasil e no mundo é difícil de ser avaliada. No Brasil ocorre a sub-notificação da doença em algumas regiões do país e a maioria dos relatórios não inclui os sub-sítios da base da língua, palato mole e úvula como parte da orofaringe. Estes sub-sítios são incluídos no sítio anatômico da boca diminuindo, conseqüentemente, a incidência de casos de câncer da orofaringe registrados no país (TOMASICH et al., 2000; INCA, 2004; PEDRUZZI et al., 2006). Da mesma forma, os relatórios mundiais analisam os sítios anatômicos da orofaringe, hipofaringe, nasofaringe e boca, de forma conjunta como parte do mesmo grupo, dificultando o estudo epidemiológico

do câncer da faringe (ELTER; PATTON; STRAUSS, 2005; CONWAY et al., 2006; JEMAL et al., 2006).

Os dados do Registro Hospitalar de Câncer (RHC) do Hospital Erasto Gaertner (HEG), de 2000 a 2004, considerando a orofaringe conforme a descrição anatômica, incluindo, além dos outros sub-sítios a base da língua, palato mole e úvula, que nos relatórios anteriores haviam sido incluídos na topografia da boca, mostraram que o câncer da orofaringe representou 2,7 % das neoplasias, sendo o 10º tumor mais freqüente na instituição. No sexo masculino, a orofaringe representou 5% dos casos, sendo o 6º tumor mais freqüente (PEDRUZZI et al., 2006).

A incidência de tumores da orofaringe é maior no sexo masculino, sendo 4 vezes mais freqüente em comparação ao sexo feminino, podendo esta relação chegar a 1:8 (PATEL; SHAH, 2001; PEDRUZZI et al., 2006). A partir da década de 60, a incorporação das mulheres ao mercado de trabalho determinou a mudança de hábitos sociais, com aumento do consumo de álcool e fumo e, conseqüentemente, de exposição a carcinógenos contidos no tabaco e bebidas alcoólicas. Estima-se que, dos 800 milhões de tabagistas mundiais, 250 milhões são do sexo feminino, o que justifica o aumento do câncer da boca e da orofaringe nas mulheres. No contexto mundial, a proporção de câncer entre homens e mulheres vem diminuindo, desde o final da década de 60, com um aumento de casos de câncer de boca e faringe entre as mulheres, no final da década de 80 (AMORIM FILHO et al., 2003).

A faixa etária predominante está entre a 5ª e a 7ª décadas e, atualmente, identifica-se não raramente, casos da doença em pacientes mais jovens (PATEL; SHAH, 2001; CONWAY et al., 2006). Os pacientes jovens, com idade inferior a 45 anos, correspondem a 6% dos casos de câncer da boca e da orofaringe. A mortalidade por câncer da boca e orofaringe está aumentando, particularmente em homens jovens, e este parece ser um problema mundial (CONWAY et al., 2006).

2.3. Fatores de Risco

O câncer da cabeça e do pescoço ocorre através de múltiplos estágios envolvendo a carcinogênese e a susceptibilidade genética. Muitos indivíduos com diagnóstico de câncer estão geneticamente predispostos ao desenvolvimento da doença por alguma deficiência nata ou adquirida da habilidade de manutenção do genoma exposto aos agentes carcinogênicos (LICITRA et al., 2006). O desenvolvimento do CEC da cabeça e do pescoço está associado à exposição repetida e contínua a esses agentes contidos, principalmente no tabaco e álcool (KRAUS; JOE, 2003). O consumo do tabaco e a ingestão excessiva do álcool, associados à higiene bucal precária, são responsáveis por 75 a 90% dos casos de câncer da orofaringe. O risco para a doença aumenta na associação da exposição ao tabaco e ao álcool, promovendo o efeito sinérgico desses agentes. A exposição crônica aos agentes carcinogênicos promove alterações da mucosa do trato aéreo-digestório superior, processo conhecido por carcinogênese em campo, e à susceptibilidade desses pacientes, ao desenvolvimento de novos tumores, conhecidos por segundos tumores primários (KRAUS; JOE, 2003; LICITRA et al., 2006).

O risco relativo para câncer da cabeça e do pescoço é 4 a 12 vezes maior nos tabagistas e aumenta de acordo com o tempo de exposição ao tabaco e dose (BROSS; COOMBES, 1976; ZHENG et al., 1997; PYTYNIA et al., 2004). Aproximadamente, 4 a 10% dos pacientes com CEC da cabeça e do pescoço não são tabagistas e a carcinogênese nesse grupo parece ser diferente. Geralmente são pacientes mais jovens com uma maior incidência em mulheres, em comparação ao grupo dos tabagistas e, possivelmente, apresentam uma predisposição genética (PYTYNIA et al., 2004). Os pacientes jovens desenvolvem CEC da orofaringe menos frequentemente. Neste grupo etário os possíveis fatores envolvidos na carcinogênese, além da exposição ao tabaco e ao álcool, são pouco conhecidos e incluem os

hábitos dietéticos, a higiene bucal, a exposição ocupacional, o uso de drogas como a maconha e as alterações genéticas (GOLDSTEIN; IRISH, 2005). Rodriguez et al. (2004), que avaliaram o câncer da boca e faringe em jovens, enfatizaram que os fatores de risco identificados foram os mesmo dos demais grupos etários.

O papiloma vírus humano (HPV), que é o principal agente causador do câncer do colo do útero, tem se mostrado prevalente no carcinoma da orofaringe, sendo considerado por alguns autores um agente co-carcinogénico (KRAUS; JOE, 2003). Existem mais de 70 tipos de HPV humanos identificados, sendo os subtipos 16 e 18 considerados de alto risco para câncer, e relacionados a 30% das neoplasias malignas humanas. Há evidências da associação do HPV como causa do câncer da orofaringe em aproximadamente 25% dos casos, e parece que o vírus tem uma predileção pela tonsila (LICITRA et al., 2006). Miguel et al. (1998), estudando a prevalência da infecção pelo HPV em 45 pacientes com carcinoma da cabeça e do pescoço, identificaram a presença do DNA do HPV em 11% dos casos, todos relacionados ao HPV 16. Tinocco et al. (2004) observaram a presença do DNA viral em 45% dos carcinomas e encontraram uma maior prevalência do HPV nos pacientes jovens.

Outros agentes virais em investigação incluem as classes dos vírus do herpes simples. Parker et al. (2006), estudando a associação do vírus do herpes simples tipos 1 e 2 com câncer da boca e orofaringe, não encontraram correlação dos fatores mesmo após ajuste de controle para os demais fatores de risco.

Uma interação mais complexa entre os fatores relacionados ao estilo de vida e fatores sócio-econômicos poderia explicar a tendência de aumento da incidência observada no câncer da boca e orofaringe. Existem evidências epidemiológicas do efeito co-carcinogénicos da dieta, como exemplo a deficiência de caroteno, vitamina A e do alfa-tocoferol, na origem desses tumores (CONWAY et al., 2006). A deficiência de vitamina A pode estar relacionada ao desenvolvimento de câncer da boca e da orofaringe em, aproximadamente, 10% a 15% dos

casos. Entre os agentes protetores identificados no câncer do trato aéreo-digestório superior, podemos citar os carotenóides, vitamina C e E, folatos e fibras (LICITRA et al., 2006).

Alguns estudos encontraram relação entre o câncer da boca e da faringe, e o exercício de determinadas ocupações, tais como: pescadores, agricultores, pintores, açougueiros, pedreiros, encanadores e trabalhadores da construção civil. A exposição ocupacional a substâncias químicas específicas, como exemplo o formaldeído, fenoxi herbicidas e dioxinas, tem sido relacionada a neoplasias da boca e faringe (ANDREOTTI et al., 2006).

Os fatores relacionados à população podem ter influência no comportamento dos tumores da cabeça e do pescoço. Tendo como exemplo o câncer da boca, que apresenta agentes etiológicos semelhantes ao câncer da orofaringe, Carvalho et al. (2004) demonstraram as diferenças da doença ao comparar 2 centros de países diferentes. De um modo geral os pacientes do Hospital do Câncer A.C. Camargo no Brasil (país em desenvolvimento), quando comparados aos pacientes do MSKCC nos EUA (país desenvolvido), apresentaram pior prognóstico, maior prevalência de exposição ao tabaco e ao álcool e maior tempo de duração dos sintomas. Ward et al. (2004), avaliando tumores de várias topografias, demonstraram uma mortalidade por câncer 13 vezes maior nos homens moradores das regiões mais pobres. Foi identificada a correlação dos fatores socioeconômicos com o aumento da exposição aos fatores de risco para câncer, incluindo o tabagismo, etilismo, nutrição precária, atividade física e obesidade. Os resultados de ambos os estudos foram atribuídos às diferenças culturais e sociais, incluindo a educação da população e as dificuldades de acesso ao atendimento médico na população estudada.

A história familiar de câncer da cabeça e do pescoço ou outras neoplasias deve ser investigada. Foulkes et al. (1995) encontraram o aumento do risco para câncer da cabeça e do pescoço nos indivíduos com história familiar de câncer (2 vezes) e um risco ainda maior (4 vezes) na presença de história familiar de câncer da cabeça e do pescoço, em parentes de

primeiro grau. Os autores sugerem que a susceptibilidade genética modifica o risco para CEC de cabeça e pescoço nos indivíduos expostos aos agentes carcinogênicos do tabaco e álcool.

2.4 Histologia

A orofaringe contém epitélio escamoso, tecido linfóide e glândulas salivares menores, o que possibilita o desenvolvimento de diferentes tipos histológicos tumorais. Aproximadamente, 90 a 95% dos tumores da orofaringe são carcinomas epidermóides que, macroscopicamente, podem ser exofíticos ou endofíticos (KANDA, 2001; PATEL; SHAH, 2001; HO; ZAHURAK; KOCH, 2004).

Outros tipos histológicos menos freqüentes, incluem linfomas, tumores indiferenciados como os linfoepiteliomas e tumores derivados de glândulas salivares menores. Raramente encontram-se melanomas, sarcomas e metástases de sítios distantes (PATEL; SHAH, 2005). Os linfomas ocorrem principalmente nas tonsilas e, menos frequentemente, na base da língua. Os carcinomas de glândulas salivares menores são mais freqüentes no palato e na base da língua (KANDA, 2001).

2.5 Evolução

O desenvolvimento inicial do CEC da cabeça e do pescoço envolve alterações seqüenciais e progressivas nas células epiteliais e no estroma do trato aéreo-digestório superior. Os danos celulares, por exposição aos agentes físicos ou virais, causam o reparo e sobrevivência da célula ou a morte celular. A exposição crônica e repetitiva aos agentes carcinogênicos leva à ocorrência de mutações genéticas irreversíveis, aumento da proliferação celular, causando as hiperplasias e de células atípicas, formando as displasias e o carcinoma *in*

situ que são consideradas lesões pré-malignas. A progressão tumoral ocorre por alterações genéticas e epigenéticas, após a exposição aos agentes carcinogênicos e envolve modificações do suplemento sanguíneo, migração, invasão e metástases (KRAUS; JOE, 2003).

A invasão dos tecidos conectivos ocorre por produção de proteinases com degradação da membrana basal e da matriz extracelular. O tumor inicialmente é nutrido por difusão de nutrientes a partir dos vasos sanguíneos adjacentes e, posteriormente, ocorre a formação de novos vasos, processo conhecido por angiogênese. A formação de vasos neoformados leva à invasão de capilares pelas células tumorais, iniciando o processo de metastatização. As células desprendem-se do tumor primário, atingem e sobrevivem na circulação, implantam-se e sobrevivem em outros locais, formando as metástases. Apesar dos avanços no tratamento, o desenvolvimento de metástases leva fatalmente o paciente ao óbito em, aproximadamente, metade dos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço (COOKE, 2001; HAN et al., 2005).

2.6 Diagnóstico

Os pacientes com doença em fase inicial são, em geral, assintomáticos. Os sintomas nessa fase são inespecíficos e, quando presentes, os mais comuns são: odinofagia, sensação de corpo estranho, alterações da voz, disfagia, alterações da mobilidade da língua, dor cervical, otalgia reflexa, halitose e perda de peso. A presença de metástases cervicais ao diagnóstico ocorre em 50 a 75% dos pacientes e 20 a 30 % apresentam, durante a evolução da doença, metástases bilaterais ou contralaterais (KANDA, 2001).

O exame físico inclui a avaliação da boca, da orofaringe, da laringe, da hipofaringe e da nasofaringe. Entre os fatores que contribuem para o diagnóstico tardio da doença pode-se citar: a dificuldade de acesso a atendimento médico por parte da população, a falta de sinais precoces específicos da doença e a anatomia da orofaringe, que apresenta uma superfície

irregular, dificultando a inspeção e o diagnóstico de tumores iniciais (HO; ZAHURAK; KOCH, 2004). A avaliação da extensão da doença envolve os achados da anamnese, exame físico e exames de imagem, utilizando principalmente a tomografia computadorizada e a ressonância magnética. A avaliação da mandíbula, principalmente nos tumores que se estendem à boca ou com suspeita de invasão óssea, é feita através do exame físico, exames de imagem (radiografia panorâmica da mandíbula e tomografia computadorizada) e achado operatório. A tomografia com emissão de pósitrons (PET scan), utilizando a ^{18}F -fluoro-2-deoxi-D-glicose (^{18}FDG -PET), pode ser empregada em casos selecionados, para fins de estadiamento, planejamento da radioterapia, avaliação da resposta ao tratamento, recidiva do tumor, detecção de metástases sistêmicas e pesquisa de segundos tumores primários. A associação do PET à tomografia permite a avaliação da morfologia e do metabolismo tumoral de forma sincrônica (KOVÁCS et al., 2004; MUYLLE; CASTAIGNE; FLAMEN, 2005).

2.7 Fatores Prognósticos

A maioria dos estudos avalia os fatores prognósticos associados ao câncer da boca, mas poucos abordam exclusivamente os tumores da orofaringe. Alguns dos fatores prognósticos identificados no câncer da boca são: idade, sexo, sintomas, tamanho do tumor, estágio, características microscópicas, margens de ressecção, dose da radioterapia e recidiva locoregional (FRANCIESCHI et al., 1993; DIB et al., 1994; GORSKY; DAYAN, 1995; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; MARCUS et al., 2004; CHOI et al., 2006).

O principal fator prognóstico é o estadiamento TNM que estratifica os pacientes em grupos conforme a extensão do tumor (T) e o envolvimento dos linfonodos regionais (N) (Tabela 1).

Tabela 1 - Estadiamento TNM do Câncer da Orofaringe

T	Tumor Primário	N	Linfonodos (LN) Regional		
T1	Tumor \leq 2 cm em sua maior dimensão	N0	Sem metástase em linfonodo regional		
T2	Tumor $>$ 2 cm mas não $>$ 4 cm em sua maior dimensão	N1	Metástases em LN ipsilateral único \leq 3 cm no maior diâmetro		
T3	Tumor $>$ 4 cm em sua maior dimensão	N2a	Metástases em LN único ipsilateral , $>$ 3 cm e \leq 6 cm		
T4	Tumor que invade as estruturas adjacentes como laringe, musculatura profunda da língua, músculos pterigóideos, palato duro, mandíbula.	N2b	Metástases em LN ipsilaterais múltiplos, \leq 6 cm		
		N2c	Metástases bilaterais ou contralaterais LN, \leq 6 cm		
		N3	Metástases em LN $>$ 6 cm		
M	Metástases à distância	EC	Estádio Clínico		
M0	Ausência de metástases à distância	I	T1	N0	M0
M1	Presença de metástases à distância	II	T2a	N0	M0
			T1	N1	M0
			T2	N1	M0
		IVA	T3	N0, N1	M0
			T4	N0, N1	M0
			Qualquer T	N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0		
IVC	Qualquer T	Qualquer N	M0		

Fonte: AJCC (1997). LN: Linfonodo(s)

Vários sistemas de estadiamento foram desenvolvidos na tentativa de melhorar a avaliação do prognóstico no CEC da cabeça e do pescoço (Tabela 2). A característica de um sistema de estadiamento ideal deve contemplar a facilidade de utilização, a capacidade de distinguir os grupos conforme sobrevida e a adaptação aos outros fatores prognósticos (BURKE; HENSON, 1993).

Tabela 2 - Sistemas de estadiamento propostos e publicações originais

Sistema	Estádios	Sítio	Publicação original
Berg	4	Orofaringe	Tumordiagn Ther 1992; 13:171-177.
TANIS 7 – Jones	7	Todos	Head Neck 1993; 15:497-503.
TANIS 3 – Jones	3	Todos	Head Neck 1993; 15:497-503.
TANIS 4 – Synderman	4	Boca	Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 112: 691-4.
Hart	4	Orofaringe	Cancer 1995; 11:2656-2662.
Kiricuta	4	Orofaringe	Cancer 1996; 77:587: 589.
Hall	5	Todos	Head Neck 1999; 21:30-38.

Berg (1992), estudou 470 casos de CEC da orofaringe desenvolveu um novo sistema ao avaliar o grau de discriminação das curvas de sobrevida comparando-as ao estadiamento TNM. O sistema TANIS, “T and N integer score”, foi desenvolvido por Jones et al. (1993) que analisaram 86 pacientes portadores de CEC de diferentes sítios anatômicos da cabeça e do pescoço. Os pacientes foram inicialmente agrupados em 7 classes (TANIS 7), e, posteriormente, em 3 (TANIS 3), com uma melhor distribuição dos casos em comparação ao TNM. Synderman; Wagner (1995), que estudaram 186 pacientes com CEC da boca, reagruparam o TANIS em 4 estádios e identificaram os grupos a partir da avaliação das curvas de sobrevida. O estadiamento proposto por Hart et al. (1995) foi desenvolvido através da análise da sobrevida livre de doença de 640 pacientes portadores de CEC da orofaringe. Kiricuta (1996) propôs uma mudança do sistema de Hart, ao observar que para todos os estádios a sobrevida do sistema Hart era pior em comparação ao TNM. Para solucionar o problema Kiricuta, entre outras alterações, agrupou os pacientes T4N2, T4N3, T3N3 num mesmo estágio pois estes grupos apresentaram prognóstico semelhante e considerou os linfonodos supraclaviculares como doença à distância, criando o estágio IVb. Hall et al. (1999), que estudaram 655 pacientes com câncer da cabeça e do pescoço, desenvolveram o sistema com 5 novos níveis prognósticos. Os autores observaram que os estádios N1 e N2a

apresentaram prognósticos semelhantes e os agruparam em “N limitado”. Da mesma forma os estádios N2b, N2c, e N3 foram agrupados em “N extenso”.

Alguns sistemas informatizados foram desenvolvidos a partir da análise das variáveis prognósticas, criando-se um modelo para a avaliação do prognóstico e risco de morte dos pacientes. Griffin et al. (1984), ao analisar prospectivamente 997 pacientes submetidos à radioterapia exclusiva, observou que o estágio T, o estágio N, o sítio primário e o estado geral foram fatores significativos e independentes na análise. Os autores criaram, para cada sítio do tumor, um modelo preditivo de resposta ao tratamento. Jacob et al. (1985) desenvolveram um modelo incluindo as variáveis: estágio N, margens de ressecção, localização do tumor e idade. Os pacientes com menor probabilidade de recidiva foram aqueles com ausência de metástases linfonodais, tumores de glote ou supraglote, margens de ressecção livres de tumor, com aumento proporcional do risco conforme o aumento da idade. Os autores observaram uma maior acurácia do modelo (71%) em relação ao TNM (65%).

Vários aspectos do estágio T e N devem ser avaliados na determinação do prognóstico, como exemplo a extensão do tumor às estruturas adjacentes, o aspecto macroscópico do tumor e as características dos linfonodos. O número de linfonodos (3 ou mais), localização (linfonodos positivos além da primeira cadeia de drenagem ou contralaterais) e o achado macroscópico de extensão extracapsular, contribuem para o aumento das taxas de recidiva loco-regional, metástases à distância e piora da sobrevida (JOHNSON; BARNES; MYERS, 1981; FRANZI, 2002; KRAUS; JOE, 2003).

O sistema TNM não fornece informações prognósticas suficientes e não possibilita a inclusão de outras variáveis (BAILEY, 1991). Para exemplificar as dificuldades de adição de novas variáveis ao TNM, as variáveis T (Tis, T1, T2, T3, T4), N (N0, N1, N2, N3) e M (M0, M1) agrupadas formam 40 combinações diferentes e acrescentando-se o grau de diferenciação

(G) do tumor (4 categorias), teríamos 160 combinações, tornando o sistema complexo (BURKE; HENSON, 1993).

Além do TNM fatores relacionados ao paciente, ao tumor, achados histopatológicos e ao tratamento são considerados fatores prognósticos significativos no CEC do trato aéreo-digestório superior (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; QUON; LIU; CUMMINGS, 2001; FRANZI, 2002).

O estado geral é importante na avaliação do paciente e planejamento do tratamento, sendo considerado fator prognóstico clínico (GRIFFIN et al., 1984). Entre os diversos sistemas utilizados na avaliação do estado geral do paciente, e os mais utilizados são o Karnofsky *Performance Status* (KPS) e o escore do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

O escore do ECOG, publicado por Oken *et al* em 1982, também chamado de escore de Zubrod (C Gordon Zubrod), utiliza escala de 0 a 5 (Tabela 3).

Tabela 3 - Índice de Zubrod (ECOG)

Pontuação	Critérios
0	assintomático
1	sintomático mas completamente ativo (deambulante)
2	sintomático, < 50% do tempo na cama durante o dia
3	sintomático, > 50% do tempo na cama porém não restrito ao leito
4	restrito ao leito
5	óbito

Fonte: Oken et al. (1982).

O índice de Karnofsky foi descrito em 1949 pelo Dr. David A. Karnofsky e Dr. Joseph H. Burchenal e publicado em *The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. In: MacLeod CM (Ed), "Evaluation of Chemotherapeutic Agents." Columbia Univ Press, 1949:196. Utiliza uma escala de 100 a 0 (Tabela 4).

Tabela 4- Índice de Karnofsky

Pontuação	Crítérios
100%	normal sem queixas, sem sinais de doença
90%	Atividade normal, poucos sintomas ou sinais de doença
80%	Atividade normal com alguma dificuldade, alguns sintomas ou sinais de doença
70%	autocuidado preservado, incapaz de desenvolver atividades normais ou laborais
60%	necessita de algum auxílio, capaz de cuidar da maioria das necessidades pessoais
50%	requer ajuda considerável e cuidados médicos freqüentes
40%	debilitado, requer cuidados especiais e assistência
30%	debilitado severamente, requer cuidados hospitalares porém sem risco de vida
20%	muito doente, requer hospitalização urgente, medidas suportivas ou tratamento
10%	moribundo, rápido processo de doença fatal
0%	morte

Fonte: Karnofsky; Burchenal (1949).

Grande parte dos pacientes com câncer apresenta outras doenças ou condições que são conhecidas por comorbidades e estão presentes antes do diagnóstico da doença, não sendo, portanto, decorrentes dos efeitos adversos do tratamento (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; PICCIRILLO, 2000; READ et al., 2004; DERKS; LEEUWB; HORDIJK, 2005).

As escalas mais utilizadas nos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço são: o Índice de Comorbidade de Kaplan-Feinstein (KFI), o Índice de Kaplan-Feinstein Modificado (MKFI) e o Índice de Comorbidade de Charlson (DERKS; LEEUWB; HORDIJK, 2005). O Índice de Comorbidade de Kaplan-Feinstein (1974) avalia 11 sistemas com gravidade de 0 a 3 enquanto o Índice de Comorbidade de Charlson (1987) inclui 16 doenças avaliadas com escore de 0 a 3. Existem muitas outras escalas que podem ser utilizadas na avaliação das comorbidades (VONKORFF et al., 1992; PICCIRILLO et al., 2004; DERKS; LEEUWB; HORDIJK, 2005).

O Índice de Comorbidade de Kaplan–Feinstein Modificado (MKFI), também conhecido por ACE-27 (Adult Comorbidity Evaluation 27) é um instrumento de avaliação de comorbidade para câncer, que foi desenvolvido a partir de modificações do ÍKFI. Foram incluídas algumas doenças como demência, diabetes mellitus e a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. Esse índice inclui comorbidades relacionadas aos diversos sistemas, que são graduadas de acordo com a gravidade. Entre as principais doenças estão aquelas relacionadas aos sistemas cardiovascular, respiratório e gastro-intestinal, além de insuficiência renal, doenças neurológicas, reumatológicas, outros cânceres, transtornos psiquiátricos, abuso de substâncias tóxicas (álcool, drogas ilícitas) e obesidade mórbida (PICCIRILLO et al., 2004).

Piccirillo et al. (2002), desenvolveram um novo sistema denominado de Washington University Head and Neck Comorbidity Index (WUHNCI), formado por 7 comorbidades, graduadas em score de 0 a 9 e que está relacionado à probabilidade de sobrevida. As doenças incluídas no WUHNCI são: doença pulmonar, outros cânceres controlados, doença vascular periférica, arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca congestiva, outros cânceres não controlados e doença renal. Nesse estudo, os autores demonstraram que a WUHNCI apresenta melhor correlação com a sobrevida em relação ao MKFI, além de ser mais simples por conter um número menor de doenças.

Hall et al. (2002) que analisaram retrospectivamente a aplicabilidade de diversas escalas em 379 pacientes com CEC da cabeça e do pescoço, concluíram que a classificação que o KFI foi a que melhor reproduz a gravidade das comorbidades. Os autores quantificaram o aumento do risco de comorbidades na sobrevida de 655 pacientes com tumores do trato aéreo-digestório superior. Ribeiro; Kowalski; Latorre (2000) encontraram uma maior complexidade ao utilizarem a classificação de Kaplan Feinstein e sugeriram a utilização do

Charlson Index nos estudos retrospectivos, pela facilidade da sua utilização e similaridade na avaliação da sobrevida em comparação ao KFI.

Os principais estudos mostram que não há diferenças entre os diferentes índices de comorbidades, quando utilizados para a avaliação da correlação com a sobrevida (RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; PICCIRILLO et al., 2004; DERKS; LEEUWB; HORDIJKA, 2005).

Entre os fatores prognósticos clínicos, os sintomas representam uma interação entre o tumor e o paciente e fornecem informações prognósticas importantes descritas em vários estudos (PICCIRILLO et al., 1994; PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; PUGLIANO et al., 1999; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000). Piccirillo et al. (1994) desenvolveram um modelo para a classificação da gravidade dos sintomas no pacientes com câncer da laringe (Tabela 5).

Tabela 5 - Modelo desenvolvido por Piccirillo et al. (1994), para graduação da gravidade dos sintomas no câncer da laringe

Gravidade dos Sintomas	Sintomas
Local - relacionados ao tumor no sítio primário	Disfonia e alterações da voz
Perilocal - inflamação peritumoral	Irritação da orofaringe, hemoptise, otalgia
Extra-local - interferência do tumor no funcionamento normal do trato aéreo-digestório	Dificuldade respiratória, tosse, disfagia, odinofagia, fadiga, perda de peso
Distantes - regional ou doença à distância	Linfonodos, sintomas de doença sistêmica

Fonte: Piccirillo et al (1994).

Pugliano et al. (1999) estudaram a correlação de determinados sintomas ao prognóstico do câncer da cabeça e do pescoço. Os sintomas independentes descritos foram: perda de peso, disfagia, massa cervical e otalgia. O modelo de Pugliano classifica os pacientes em 4 estádios, conforme a gravidade dos sintomas: nenhum (na ausência de quaisquer dos 4

sintomas), estágio leve (na presença de 1 dos 4 sintomas), estágio moderado (2 dos 4 sintomas) e estágio severo (3 ou 4 entre os 4 sintomas).

As variáveis histopatológicas prognósticas incluem o grau histológico, o infiltrado linfocitário peritumoral, o grau de desmoplasia, a angiogênese tumoral e a avaliação molecular das margens de ressecção cirúrgica (CRISSMAN et al., 1984; SEIKALY; RASSEKH, 2001).

O grau histológico foi inicialmente descrito por Broders que desenvolveu o sistema de graduação histológica, aplicado inicialmente ao câncer do lábio e que classifica os tumores em 4 classes de acordo com o grau de ceratinização, relações intercelulares, pleomorfismo nuclear e número de mitoses. Alguns patologistas simplificam a classificação e dividem o CEC em 3 categorias (bem, moderadamente e pouco diferenciado) (CRISSMAN et al., 1984).

Nos pacientes submetidos à cirurgia, o fator prognóstico mais importantes é a remoção completa do tumor (CARVALHO et al., 2003; WOOLGAR, 2005). As margens são definidas conforme a distância histológica entre o tumor e o bordo da ressecção: livre (superior a 5 mm), exígua (1 a 5 mm) e invadida (menor que 1 mm). A presença de displasia ou carcinoma *in situ* nas margens pode ser considerada critério para definição de invasão das margens de ressecção cirúrgica (WOOLGAR, 2005).

Observa-se recidiva em até 50% dos pacientes com margens de ressecção livres à microscopia, e isso levou ao desenvolvimento da pesquisa molecular das margens de ressecção cirúrgica. Como exemplo, o estudo de Brennan et al. (1995), avaliando a presença de mutações da proteína p53 nas margens de ressecção e nos linfonodos cervicais, sugere o risco maior de recidiva, nos pacientes com margens e linfonodos negativos à avaliação microscópica, o que demonstrou a utilidade da abordagem molecular na avaliação do prognóstico.

2.8 Tratamento

Os melhores resultados funcionais e oncológicos, no tratamento do câncer da orofaringe, são obtidos através da abordagem multidisciplinar e do tratamento combinado (MAGRIN et al., 1996; HAN et al., 2005; KOVÁCS et al., 2005). O tratamento inclui principalmente a cirurgia e a radioterapia, podendo a quimioterapia ser adjuvante ao tratamento locoregional. A quimioterapia isolada não é considerada uma modalidade de tratamento curativo, entretanto tem efeito importante como agente radiosensibilizante (WANG et al., 1988; MANTZ et al., 2001; SAPUNDZHIEV et al., 2004).

Na doença inicial (T1 e T2), o tratamento é cirúrgico ou radioterápico, e não há consenso na literatura quanto ao melhor tratamento (CARVALHO et al., 2003). A cirurgia, nas lesões pequenas, à exceção dos tumores do palato mole, causa déficit funcional pouco significativo, enquanto a radioterapia pode levar à xerostomia e à osteoradionecrose (SHAH; LYDIATT, 1995). Nas lesões avançadas a melhor abordagem é o tratamento combinado.

A escolha do tratamento depende de inúmeros fatores que estão relacionados ao tumor, ao paciente, à experiência da equipe e ao suporte multidisciplinar disponível na instituição. Vários estudos demonstraram resultados favoráveis ao utilizarem a quimioterapia associada à radioterapia, conhecido por tratamento conservador (PIGNON et al., 2000; MACHTAY et al., 2002; OLMÍ et al., 2003; PFISTER; RIDGE, 2006). Apesar do tratamento com conservação de órgãos ter se tornado popular nas últimas 2 décadas, muitos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço necessitam de cirurgia como tratamento inicial, principalmente aqueles com doença avançada e envolvimento de estruturas adjacentes (MACHTAY, 2006).

A extensão da cirurgia depende do estágio do tumor, podendo envolver a ressecção de estruturas além da orofaringe, como exemplo, a laringe e a língua. Estima-se que nos

pacientes com câncer da base da língua submetidos à cirurgia, 20% necessitam de laringectomia total e 7% glossectomia total (GOURIN; JOHNSON, 2001). O tratamento curativo pode não ser possível nos pacientes com doença avançada ou disseminada, sendo o tratamento paliativo a única opção (PATEL; SHAH, 2001).

A radioterapia é a modalidade de tratamento mais utilizada no câncer da cabeça e do pescoço. Pode ser utilizada de forma isolada para tratamento definitivo (tumores iniciais), parte dos protocolos de tratamento conservador (tumores estágio intermediário a avançado) ou tratamento radical ou paliativo (tumores avançados) (MACHTAY, 2006).

Há controvérsias quanto à melhor forma de fracionamento e as mais utilizadas são: o fracionamento convencional que consiste em frações diárias de 1,8 – 2,0 Gy, 5 vezes por semana com dose total de 60 – 75Gy e o hiperfracionamento (HF) que utiliza doses entre 1,15 a 1,6 Gy por fração, 2 a 3 vezes ao dia e dose total de 70Gy a 80 Gy (ANG; THAMES, 2003).

O planejamento inclui a radioterapia sobre o tumor e cadeias de drenagem. A irradiação das cadeias de drenagem depende do risco de metástases, podendo ser indicada a radioterapia profilática, no pescoço N0, quando há risco de metástases linfonodais. Os pacientes com metástases linfonodais normalmente são submetidos a tratamento bilateral do pescoço. A radioterapia pós-operatória está indicada nos tumores T3 e T4 e na presença de invasão linfática ou vascular, margens comprometidas ou exíguas, envolvimento linfonodal múltiplo ou extensão extracapsular (GOURIN; JOHNSON, 2001; PATEL; SHAH, 2001; MACHTAY, 2006).

O esvaziamento cervical, pós tratamento conservador, de forma geral, é realizado nos estádios N2 e N3, independente da resposta ao tratamento e casos selecionados de N1. A taxa de doença residual patológica no pescoço, pós-tratamento, é de aproximadamente 40% (SAPUNDZHIEV et al., 2004).

Boner et al. (2006) demonstraram os benefícios do uso cetuximab (anti-EGFR, receptor de fator antiepidérmico de crescimento) associado à radioterapia com aumento do controle local e sobrevida em comparação à radioterapia isolada. O cetuximab é altamente específico para o CEC e menos tóxico para as células da mucosa do trato aéreo-digestório. O custo do tratamento é muito superior em relação as demais modalidades utilizadas no câncer da cabeça e do pescoço. Esse estudo analisou 213 pacientes, 63% da amostra representado por tumores da orofaringe, submetidos à radioterapia isolada e 211 pacientes, 56% com CEC da orofaringe, submetidos à RT associada ao cetuximab. A maioria (75%) dos pacientes apresentavam tumores em estágio IV. A sobrevida aos 3 anos foi de 45% nos pacientes submetidos a RT isolada e 56% nos pacientes tratados com o cetuximab.

A sobrevida tradicionalmente tem sido a forma de se mensurar a resposta ao tratamento nos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço, porém a qualidade de vida tem sido cada vez mais importante na avaliação dos resultados do tratamento (TSCHUDI; STOECKLI; SCHMID, 2003). A finalidade do tratamento conservador é a preservação de estruturas importantes como laringe e língua, sem comprometimento do controle local e sobrevida (PATEL; SHAH, 2001).

A tendência de se indicar o tratamento conservador, na tentativa de diminuir as seqüelas da cirurgia dever ser avaliada com cautela. Mendenhall et al. (2000) observaram, no CEC da base da língua, taxas maiores de complicações e morbidade a longo prazo nos pacientes submetidos à cirurgia em comparação àqueles submetidos a RT exclusiva, sem diferença na sobrevida. Tschudi; Stoeckli; Schmid (2003) não observaram piora da qualidade de vida nos pacientes submetidos à cirurgia e radioterapia em comparação aos pacientes irradiados. Ao contrário, os pacientes submetidos à cirurgia e RT apresentaram uma incidência menor de problemas de adaptação social e, menos frequentemente relataram dor ou permaneceram com sonda enteral para suporte nutricional, quando comparados aos pacientes

submetidos à radioterapia. As ressecções extensas, como exemplo as glossectomias totais, são procedimentos seguros em pacientes selecionados e se tornaram viáveis, do ponto de vista funcional, com a implantação das técnicas cirúrgicas de reconstrução (MAGRIN et al., 1996).

As complicações em tecidos moles como fibrose e radionecrose têm diminuído significativamente com as técnicas modernas de radioterapia. A mucosite, durante a radioterapia, pode causar alterações nutricionais graves, principalmente distúrbios de deglutição, muitas vezes necessitando o suporte enteral por sonda, que tem por objetivo a prevenção da perda de peso (GOURIN; JOHNSON, 2001; RIEGER et al., 2006). Uma meta-análise, incluindo 50 estudos, demonstrou que o tratamento com preservação de órgão nos tumores da cabeça e do pescoço apresenta um grande potencial de causar distúrbios de deglutição e episódios de broncoaspiração. A preservação de órgão não se reflete na preservação de função, em grande parte dos pacientes (RIEGER et al., 2006).

As dificuldades técnicas da cirurgia pós-radioterapia, como definição das margens de ressecção, devem ser lembradas no momento do planejamento do tratamento. O tratamento conservador requer uma equipe multidisciplinar experiente e deve ser realizado apenas em centros especializados ou em estudos (PATEL; SHAH, 2001).

O seguimento pós-tratamento deve ser rigoroso para controle locoregional e diagnóstico de segundo tumor primário. A cirurgia de resgate, pós-tratamento conservador, é possível de ser realizada quando o diagnóstico da recidiva é precoce (PRIANTE et al., 2005).

2.9 Marcadores Moleculares

O aumento da sobrevida no câncer da orofaringe pode estar relacionado ao melhor conhecimento do comportamento biológico da doença (BEN-IZHAK et al., 2005). Alguns marcadores moleculares prognósticos do CEC da cabeça e do pescoço são: proteína p53,

EGFR (receptor de fator de crescimento epidérmico), ciclina D1 e c-erbB-2. A proteína p53, associada ao prognóstico, pode determinar a sensibilidade do tumor à radioterapia e à quimioterapia, e suas alterações levam à piora do controle locoregional e sobrevida (QUON; LIU; CUMMINGS, 2001; PARISE-FILHO et al., 2004).

Fortin et al. (2001), ao avaliar os marcadores GST, p53, ki-67, HSP-27 e NEU, observaram que não houve correlação dos marcadores GST, P53 e ki-67 com o controle do pescoço. De forma geral, a expressão do HSP 27 está associada a um melhor prognóstico, porém sem associação com a radiosensibilidade do tumor. A presença da oncoproteína NEU e a ausência da expressão da HSP-27 estiveram associadas ao aumento da falência linfonodal cervical. Os níveis de p27 estão reduzidos em diversas neoplasias malignas, podendo estar associados à agressividade e prognóstico dos tumores (BEN-IZHAK et al., 2005). Os fatores que determinam o prognóstico e tratamento do CEC da orofaringe, como os aspectos morfológicos podem ser considerados subjetivos. Desta forma, a identificação de marcadores biológicos relacionados à agressividade tumoral pode levar à diferenciação entre pacientes incluídos no mesmo estadiamento (BEN-IZHAK et al., 2005). Até o momento, os marcadores moleculares não são utilizados no planejamento do tratamento.

3 OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho são:

- Identificar nos pacientes portadores de carcinomas epidermóides da orofaringe, submetidos à radioterapia isolada ou associada à quimioterapia, as variáveis demográficas, clínicas e tumorais, incluindo os aspectos histopatológicos, associadas à sobrevida e à resposta ao tratamento.

- Avaliar os diferentes sistemas de estadiamento e sua aplicabilidade na população estudada.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Casuística

Este estudo refere-se a uma análise retrospectiva de 361 pacientes portadores de carcinoma epidermóide primário da orofaringe, submetidos à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2001, incluindo 244 pacientes (67,6%) tratados no Hospital Erasto Gaertner (Curitiba – Paraná) e 117 pacientes (32,4%) tratados no Hospital do Câncer A.C. Camargo (São Paulo – São Paulo). Os dados foram obtidos a partir dos prontuários médicos disponíveis no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME).

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital do Câncer A.C. Camargo, Hospital Erasto Gaertner e Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

No período do estudo aqui apresentado (1990 - 2001), o RHC do Hospital Erasto Gaertner cadastrou 508 pacientes portadores de CEC da orofaringe assim distribuídos: 9 pacientes (2%) em estágio I, 39 (8%) estágio II, 120 (23%) estágio III, 294 (58%) estágio IV e 46 pacientes (9%) não estadiados. O tratamento realizado foi: cirurgia em 23 pacientes (5%), radioterapia exclusiva em 261 (51%), RT e QT em 111 (22%), cirurgia e RT em 46 (9%) e outras modalidades de tratamento em 65 pacientes (13%) (TOMASICH et al., 2000; PEDRUZZI et al., 2006). No Hospital A. C. Camargo o tratamento preferencial do CEC em estágio avançado da orofaringe é cirúrgico (CARVALHO et al., 2004).

Deste modo, os dados apresentados no presente estudo não refletem o perfil dos pacientes portadores de CEC da orofaringe atendidos nas instituições envolvidas, mas sim, o perfil dos pacientes submetidos à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia.

4.2 Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão adotados no estudo foram:

- a. pacientes com diagnóstico histologicamente confirmado de carcinoma epidermóide primário da orofaringe;
- b. pacientes submetidos à radioterapia exclusiva ou associada à quimioterapia;
- c. pacientes com exame anátomo-patológico, pré-tratamento, representado por peças de biópsias, disponíveis nos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica;
- d. pacientes não tratados previamente;
- e. realização do tratamento proposto nas instituições participantes;
- f. ausência de metástases à distância no momento do diagnóstico.

4.3 Critérios de Exclusão

Os critérios de exclusão adotados no estudo foram:

- a. carcinomas *in situ*;
- b. pacientes submetidos a cirurgia como forma inicial de tratamento;
- c. óbito sem tratamento.

4.4 Método

As variáveis analisadas foram separadas em demográficas e hábitos de vida, clínicas, relacionadas ao tumor, histopatológicas e relacionadas ao tratamento (Tabela 6). As variáveis que não estavam registradas no prontuário médico, ou não foram identificadas, foram consideradas como desconhecidas.

4.4.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

Os pacientes foram agrupados conforme sexo (masculino; feminino), idade, em anos (≤ 45 ; 46 – 55; 56 – 65; 66 -75; > 75) e raça (branca; não branca). Devido ao pequeno número de pacientes de outras raças, além da branca, na população estudada, todos os pacientes de raça diferente à branca foram incluídos no grupo de raça não branca.

O tabagismo e etilismo foram analisados segundo a presença ou ausência do hábito. Foi considerada história prévia de tabagismo ou etilismo a parada do hábito por, no mínimo, 6 meses.

Tabela 6 - Relação das variáveis avaliadas no estudo

Variáveis	Categorias
Variáveis demográficas/hábitos de vida	
Sexo	masculino / feminino
Raça	branca / não branca
Faixa etária (anos)	≤ 45/46 a 55/56 a 65/ 66 a 75/ > 75
Tabagismo	não/ sim/ história prévia
Etilismo	não/ sim/ história prévia
Variáveis clínicas	
Índice de Zubrod	0,1/ 2/ 3
Emagrecimento	ausente/ presente
Presença/nº de comorbidades	não / sim / 1/ 2/ 3 ou mais
Sintomas	odinofagia/ disfagia /otalgia/ disfonia/ nódulo no pescoço/outros
Estádio de Piccirillo modificado	estádio local /estádio extra-local / estágio regional
Estádio de Pugliano	nenhum/ estágio leve / estágio moderado/ estágio severo
Nível de hemoglobina (g/dL)	≤ 12,5/ > 12,5
Variáveis do tumor	
Local primário	base da língua/ tonsila/ palato mole/ valécula e parede posterior
Aspecto macroscópico do tumor	endofítico/ exofítico
Extensão do tumor além da orofaringe	não/ boca/ laringe ou hipofaringe/ boca + laringe ou hipofaringe/ nasofaringe
Extensão às partes moles e óssea	não/ espaço parafaríngeo/ mastigatório/ carotídeo/ > 1 espaço/ mandíbula/maxila
Mobilidade dos linfonodos	móvel/ semi-fixo/ fixo
Estádio T	T1/ T2/ T3/ T4
Estádio N	N0/ N1/ N2a/ N2b/ N2c/ N3
Estadiamento TNM	TNM: 1,2,3,4a, 4b
Estadiamento Berg	Berg: 1,2,3,4a
Estadiamento TANIS 3	TANIS 3: 1,2,3
Estadiamento TANIS 4	TANIS 4: 1,2,3,4
Estadiamento Hart	Hart: 1,2,3,4
Estadiamento Kiricuta	Kiricuta: 1,2,3,4a
Estadiamento Hall	Hall: 1,2,3,4,5
Variáveis Histopatológicas	
Grau de diferenciação	G1/ G 2/ G 3
Invasão vascular e linfática	não/ sim
Infiltrado inflamatório	não/ sim
Tratamento	
Dose de RT	< 60Gy/ 60 – 69 Gy/ ≥ 70 Gy
Fracionamento	RT convencional/ hiperfracionamento
Aparelho de RT	Acelerador linear/ cobalto / ambos
Término da radioterapia	não/ sim
Tabagismo durante a RT	não/ sim
Quimioterapia	não/ neoadjuvante/ concomitante
Drogas utilizadas	cisplatina/ cisplatina + 5-fluoruracil/ outros
Resposta ao tratamento	ausente/ parcial/ completa
Recidiva local	não/ sim
Recidiva regional	não/ sim
Recidiva à distância	não/ pulmão /óssea / hepática / outras
Tratamento de resgate	cirurgia/ radioterapia/ quimioterapia
Outros tumores	não/ sim
Situação último contato	vivo sem doença/ vivo com doença/ óbito pela doença/ óbito por outras causas/ perda de seguimento

4.4.2 Variáveis clínicas

4.4.2.1 Estado geral

Os principais índices, utilizados na avaliação do estado geral dos pacientes com câncer, são os índices de Karnofsky (Tabela 3) e índice de Zubrod (Tabela 4). As instituições envolvidas no estudo têm como rotina a utilização de um ou ambos os índices. Na maioria dos casos foi utilizado o índice de Zubrod e, desta forma, em caso da utilização do KPS, convertemos o registro para a escala de Zubrod (Tabela 7).

Tabela 7 - Correlação entre os índices de Zubrod e Karnofsky

Zubrod	Karnofsky	Critérios
0	100-90%	Paciente assintomático ou com sintomas mínimos
1	89-70%	Paciente sintomático, capacidade para o atendimento ambulatorial
2	69-50%	Paciente permanece no leito menos da metade do dia
3	49-30%	Paciente permanece no leito mais da metade do dia
4	29-10%	Paciente acamado, necessitando de cuidados constantes

4.4.2.2

Emagrecimento

A queixa de emagrecimento foi considerada significativa quando houve perda de pelo menos 10% do peso habitual, num período igual ou inferior a 6 meses.

4.4.2.3 Comorbidades

Na avaliação da presença ou não de comorbidades foram avaliados os dados disponíveis no prontuário médico, incluindo anamnese, evolução clínica, espirometria, laudo de exames de imagem (radiografia simples do tórax, tomografia do tórax), eletrocardiograma, ficha de avaliação anestésica e outros. As comorbidades foram avaliadas conforme número (0/1/2/3 ou mais). As comorbidades avaliadas foram: pneumopatia, cardiopatia, hipertensão arterial sistêmica, história prévia de acidente vascular cerebral e doença hepática. O gravidade das comorbidades não foi analisada, pois consideramos os dados disponíveis, na maioria dos prontuários, insuficientes para a análise.

4.4.2.4 Sintomas

Os sintomas foram agrupados de acordo com o primeiro sintoma, sintomas mais comuns, tempo (< 6 meses; ≥ 6 meses) e gravidade dos sintomas. O primeiro sintoma foi documentado conforme queixa principal ou primeiro sintoma em ordem cronológica, registrado na anamnese, e foram agrupados conforme os mais frequentes em odinofagia, disfagia, linfonodo e otalgia.

Na avaliação do estágio de gravidade dos sintomas os pacientes foram classificados de duas formas. Na primeira classificação adaptamos um modelo a partir do estudo de Piccirillo et al. (1994), desenvolvido para a graduação da gravidade dos sintomas do câncer da laringe (Tabela 5). Após várias tentativas de agruparmos os sintomas, conforme os resultados da análise de sobrevivência global na amostra do estudo, desenvolvemos um modelo, agrupando os sintomas em estágio local, estágio extra-local e estágio regional (Tabela 8). Os sintomas

relacionados à disseminação à distância, conforme descrito no modelo de Piccirillo, não foram incluídos na análise deste estudo, pois os pacientes com metástases à distância, no momento do diagnóstico, foram excluídos da casuística. O modelo foi denominado de “Piccirillo adaptado”, para fins de identificação.

Tabela 8 - Modelo proposto no estudo para avaliação da gravidade dos sintomas no CEC da orofaringe

Gravidade dos sintomas	Sintomas
Local	Odinofagia
	Irritação da orofaringe
	Assintomáticos ou queixa de presença de lesão
Extra-local	Disfagia
	Disfonia
	Hemoptise
	Trismo
Regional	Linfonodo

Fonte: adaptado de Piccirillo et al. (1994)

A segunda classificação seguiu o modelo proposto por Pugliano descrito na página 42 que, considerando 4 sintomas (perda de peso, disfagia, massa cervical e otalgia), classifica os pacientes em 4 estádios: nenhum (na ausência de quaisquer dos 4 sintomas), estágio leve (na presença de 1 dos 4 sintomas), estágio moderado (2 dos 4 sintomas) e estágio severo (3 ou 4 entre os 4 sintomas) (PUGLIANO et al., 1999). Este modelo foi denominado “Pugliano”.

Os 8 pacientes assintomáticos, para fins de avaliação da gravidade dos sintomas, foram incluídos no estágio local de “Piccirillo adaptado” e estágio “nenhum” no modelo de Pugliano.

4.4.2.5 Nível de hemoglobina

Consideramos para o registro do nível de hemoglobina (Hb), o exame realizado imediatamente antes do início da radioterapia e, na presença de mais de um exame, consideramos aquele realizado em data mais próxima à radioterapia. O valor normal para a concentração de hemoglobina sanguínea, segundo a OMS, é de 13 g/dL para homens e 12 g/dL para mulheres. Para fins de análise estatística consideramos o valor de 12,5 g/dL para separação dos pacientes em 2 grupos ($Hb \leq 12,5$ e $> 12,5$), conforme os achados do estudo de Denis et al. (2004).

4.4.3 Variáveis relacionadas ao tumor

4.4.3.1 Localização do tumor primário

Os sub-sítios foram agrupados em tonsilas e pilares, base da língua, palato mole e úvula, valécua e parede posterior. Nos tumores extensos, com envolvimento de mais de um sub-sítio da orofaringe, consideramos o epicentro do tumor, descrito no exame físico inicial e exames de imagem, para a identificação do local primário do tumor. Foi avaliada a correlação do local primário com o estadiamento do tumor.

4.4.3.2 Estadiamento

O estadiamento clínico foi obtido do prontuário médico e em caso de discordância entre os achados do exame físico ou exame de imagem e o estadiamento encontrado, o mesmo

foi modificado caso houvesse dados suficientes que justificassem a alteração. O estadiamento utilizado foi a 5ª edição do TNM (1997), estabelecido pela UICC (Tabela 1 e Figura 1).

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4a
N1	3	3	3	4a
N2	4a	4a	4a	4a
N3	4b	4b	4b	4b

Figura 1 - Sistema de estadiamento TNM. Fonte: TNM/UICC/AJCC 5ª edição (1997).

Os demais sistemas de estadiamento analisados foram os sistemas de Berg, TANIS 3, TANIS 4, Hart, Kiricuta e Hall. (Figuras 2 a 7). O estadiamento proposto por Kiricuta separa os LN supra-claviculares em estágio IVb, pois considera o prognóstico, nestes casos, semelhantes a presença de metástases à distância que é incluída no mesmo estágio. Considerando que o estudo é retrospectivo e que em poucos casos identifica-se LN na fossa supra-clavicular, consebe-se o sistema de Kiricuta, mas não incluindo o estágio 4b.

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	3
N1	1	2	3	4a
N2	2	3	3	4a
N3	3	3	4a	4a

Figura 2 - Sistema de estadiamento Berg. Fonte: Berg et al. (1992).

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	1	2
N1	1	1	2	3
N2	1	2	3	3
N3	2	3	3	3

Figura 3 - Sistema de estadiamento TANIS 3. Fonte: Jones et al. (1993).

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	3
N1	1	2	3	4
N2	2	3	4	4
N3	3	4	4	4

Figura 4 - Sistema de estadiamento Synderman (TANIS 4). Fonte: Synderman; Wagner (1995).

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	2
N1	1	1	2	3
N2	2	2	3	4
N3	3	3	4	4

Figura 5 - Sistema de estadiamento Hart. Fonte: Hart et al. (1995).

	T1	T2	T3	T4
N0	1	1	2	3
N1	2	2	2	3
N2	2	2	3	4a
N3	3	3	4a	4a

Figura 6 - Sistema de estadiamento Kiricuta. Fonte: Kiricuta (1996).

	T1	T2	T3	T4
N0	1	2	3	4
N limitado N1 N2a	2	3	4	4
N Extendido N2b /N2c N3	3	4	4	5

Figura 7 - Sistema de estadiamento Hall. Fonte: Hall et al. (1999).

4.4.3.3 Extensão da doença

A extensão do tumor foi separada conforme extensão aos sítios adjacentes à orofaringe (boca, laringe, hipofaringe e nasofaringe) e às partes moles e óssea. A extensão, quando presente e para fins de análise, foi agrupada em boca, laringe ou hipofaringe, boca e laringe ou hipofaringe e nasofaringe.

O envolvimento de partes moles e óssea, de acordo com a extensão do tumor primário e não da metástase linfonodal, incluiu a avaliação dos espaços parafaríngeo, pré-vertebral,

mastigatório, carotídeo, bem como da mandíbula e da maxila. Os pacientes portadores de tumores em estágio T4 e que não apresentavam exame de imagem (tomografia axial computadorizada ou ressonância nuclear magnética) foram considerados com extensão desconhecida. Os tumores estágio T1, T2 e T3, sem exame de imagem disponíveis, foram identificados no grupo sem invasão, pois seguindo a definição do estadiamento TNM, os tumores, nestes estádios (T1 – T3), não envolvem as estruturas adjacentes.

4.4.3.4 Aspecto macroscópico do tumor

As lesões foram agrupadas segundo as características macroscópicas, descritas no exame físico, em endofíticas e exofíticas. Os tumores endofíticos incluíram as lesões descritas como ulceradas e/ou infiltrativas.

4.4.3.5 Mobilidade dos linfonodos

Os linfonodos foram agrupados, segundo o grau de mobilidade, em móveis, semi-fixos e fixos, conforme os dados registrados ao exame físico. Na presença de linfonodos múltiplos ou bilaterais, considerou-se a descrição do menor grau de mobilidade.

4.4.4 Variáveis histopatológicas

As lâminas foram obtidas a partir de biópsias fixadas em formol a 10% e emblocadas em parafina. Foram obtidos cortes de 3 micrômetros de espessura, sendo coradas pela hematoxilina-eosina. As lâminas que não foram encontradas nos arquivos da Patologia foram

refeitas a partir dos blocos de parafina. O material foi revisado por um patologista do Hospital Erasto Gaertner.

As variáveis histopatológicas analisadas foram: grau histológico, presença de infiltrado inflamatório, invasão vascular e invasão perineural. O grau histológico foi avaliado de acordo com o sistema de gradação histológica de malignidade, desenvolvido por Wahi (1971) e publicado pela Organização Mundial da Saúde, que consiste de:

- Grau 1 (G1) - numerosas pérolas córneas, importante ceratinização celular com pontes intercelulares, menos de 2 mitoses por campo histológico, observando-se em maior aumento, raras mitoses atípicas e escassas células gigantes multinucleadas, pleomorfismo celular e nuclear muito reduzido;
- Grau 2 (G2) - pérolas córneas escassas ou ausentes, ceratinização celular e pontes intercelulares aparentes, 2-4 mitoses por campo histológico, algumas mitoses atípicas, moderado pleomorfismo celular e nuclear, escassas células gigantes multinucleadas;
- Grau 3 (G3) - raras pérolas córneas, ceratinização celular quase inexistente e ausência de pontes intercelulares, mais de 4 mitoses por campo histológico, freqüentes mitoses atípicas, pleomorfismo celular e nuclear pronunciado, freqüentes células gigantes multinucleadas.

Na ausência de material para análise, o grau de diferenciação foi avaliado segundo informações descritas no laudo anatomopatológico original.

4.4.5 Tratamento

4.4.5.1 Radioterapia

Os dados referentes à radioterapia incluíram as datas de início e término do tratamento, dose, aparelho utilizado (acelerador linear - AL, bomba de cobalto - ^{60}Co ou ambos) e fracionamento (convencional e HF). Foi avaliado o período entre a data de admissão do paciente no hospital e o início da radioterapia e a duração da radioterapia.

O tabagismo durante a radioterapia foi analisado através dos dados disponíveis no prontuário médico. Quando a informação não estava disponível no prontuário, foi realizada a busca ativa através de contato telefônico, obtendo-se os números dos telefones a partir da ficha de cadastro do paciente ou lista telefônica.

Os pacientes que não terminaram o tratamento proposto foram mantidos no estudo, a fim de avaliarmos a real situação dos pacientes e do câncer da orofaringe, adotando-se o critério de intenção do tratamento.

4.4.5.2 Quimioterapia

Foi avaliada a forma de quimioterapia podendo ser: concomitante, quando realizada ao mesmo tempo da radioterapia e neoadjuvante, quando iniciada previamente à radioterapia. As drogas foram agrupadas segundo os principais esquemas utilizados em cisplatino (CDDP), cisplatino associado ao 5-fluoruracil (5FU) e outros (paclitaxel, 5FU isolado).

4.4.5.3 Resposta ao tratamento

Os pacientes foram avaliados conforme resposta ao tratamento realizado, segundo informações da evolução clínica, biópsias ou exames de imagem. A resposta ao tratamento foi dividida em ausente, resposta parcial e completa. Foram considerados sem resposta os pacientes que tiveram progressão da doença durante o tratamento ou sem documentação de resposta no prontuário. A resposta parcial incluiu os casos em que havia documentação de diminuição do tamanho do tumor ou linfonodos, ao exame clínico ou exames de imagem, de no mínimo 50% do tamanho inicial. Foi considerada resposta completa, os casos em que os pacientes estavam sem evidência documentada de doença ao término do tratamento e que assim permaneceram por, no mínimo, 3 meses.

4.4.5.4 Recidiva

Os pacientes sem resposta ou com resposta parcial ao tratamento foram considerados com doença persistente. A recidiva foi analisada na presença de resposta completa inicial ao tratamento realizado e separada em local ou regional. A persistência de doença, ou doença residual, é definida quando há evidência de doença diagnosticada até 3 meses após o término do tratamento. A recidiva é definida quando a doença é detectada ao menos três meses após o término do tratamento, sendo que o paciente deve estar assintomático e sem evidências da doença nos três meses iniciais. As definições de recidiva e doença residual existem, porém na prática diária normalmente utilizamos o termo “recidiva” para ambas as entidades, sendo assim definidos em nosso estudo (LIN et al., 2005).

A recidiva (metástases) à distância diagnosticada durante ou após o tratamento foi classificada em pulmonar, óssea, hepática, ou outras localizações. Os nódulos pulmonares

foram considerados metastáticos após a investigação e exclusão de um segundo tumor primário do pulmão.

O tratamento de resgate na recidiva foi agrupado quanto à modalidade (cirurgia, radioterapia, quimioterapia, combinado).

4.4.5.5 Presença de outros tumores

Foram considerados para análise de segundo tumor primário os pacientes que apresentavam tumores do trato aéreo-digestório superior concomitantes (com diagnóstico realizado ao mesmo momento em relação ao tumor da orofaringe), sincrônicos (com até 6 meses do diagnóstico do tumor da orofaringe) ou metacrônicos (diagnosticados no mínimo 6 meses após o diagnóstico do tumor da orofaringe).

O diagnóstico de tumor segundo primário baseou-se nos critérios propostos por Warren e Gates, definidos como: ambos os tumores diagnosticados como malignos em exame histológico, distantes no mínimo 2 cm de mucosa normal. A ocorrência de segundo tumor no mesmo local da primeira lesão, após intervalo de cinco anos, também foi considerada como segunda neoplasia (WARREN; GATES, 1932 citado por OGATA et al., 1997).

4.4.5.6 Situação no último contato

Considerou-se a data da última consulta ou óbito para a avaliação da situação do último contato. Os pacientes que apresentaram doença na última avaliação e com perda de seguimento, após a última consulta, foram considerados mortos pela doença. Os pacientes sem sinais de doença, porém com perda de seguimento há mais de 2 anos da data da análise

do prontuário, foram considerados com perda de seguimento. Em todos os casos sem seguimento foi tentado contato telefônico com os familiares ou o paciente.

4.4.6 Método estatístico

Os dados coletados foram tabulados em banco de dados e a análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico STATA versão 7.0. Para verificar a associação entre a resposta (3 categorias – ausente, parcial e completa) com relação às variáveis do estudo, o teste de frequências do qui-quadrado foi aplicado quando todas as frequências esperadas em tabelas de contingência eram maiores do que 5. Em seguida foi realizada a análise univariada da sobrevida atuarial pelo método de Kaplan-Meier e a comparação das curvas pelo teste de log-rank. Para o cálculo do tempo de seguimento considerou-se o intervalo entre a data do início do tratamento e a data do último contato ou óbito. No cálculo da sobrevida global, considerou-se o intervalo entre a data do início do tratamento e a data do óbito ou da última informação. Da mesma forma, para o cálculo da sobrevida livre de doença considerou-se o intervalo entre a data do início do tratamento e a data da primeira recidiva ou do último contato.

Os riscos relativos para morte e recidiva foram estimados através do modelo de regressão de Cox. As variáveis com valor de $p < 0,25$ foram incluídas na análise multivariada. O nível de significância de 25% foi escolhido conforme recomendado por Lemeshow e Hosmer para a obtenção dos possíveis fatores prognósticos independentes. Esse nível de significância elimina muitas variáveis não significativas da análise seguinte e garante que todas as variáveis importantes sejam incluídas na análise multivariada (LEMESHOW; HOSMER, 1989). Optamos por incluir a variável quimioterapia na análise apesar do valor de $p > 0,25$ na análise univariada.

Para a análise dos sistemas de estadiamento utilizados, os estádios 1 e 2 dos estadiamentos TNM, Berg e Hall foram agrupados, devido ao pequeno número de cases. O modelo estatístico teve como referências duas publicações as quais consideramos relevantes: o estudo de Hannisdal; Boysen; Evensen (2003) e o estudo de Groome et al. (2001).

No estudo de Hannisdal; Boysen; Evensen (2003), a metodologia descrita verificou a capacidade de discriminação dos diferentes sistemas de estadiamento. A avaliação da capacidade de discriminação de cada forma de estadiamento pôde ser comparada utilizando o teste de log-rank aplicado às curvas de sobrevida de Kaplan-Meier. Na casuística aqui apresentada seguimos essa sugestão e também fizemos a comparação utilizando o teste de razão de verossimilhanças utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox.

Groome et al. (2001), utilizaram uma metodologia mais complexa para a comparação dos sistemas de estadiamento. Inicialmente foram calculados os riscos relativos da classificação TNM, utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox. A hipótese de riscos proporcionais foi testada e verificada ao nível de 5%. Também foi calculado o risco para cada sistema de estadiamento e o risco dos grupos em cada sistema, referente ao grupo 1. Foram considerados quatro critérios de avaliação: consistência na função risco, discriminação da função risco, capacidade preditiva e balanceamento na distribuição dos pacientes. A metodologia consiste em calcular um escore de consistência da função risco, um escore de discriminação da função risco, dois escores de capacidade preditiva e um escore de balanceamento na distribuição dos pacientes. Os dois primeiros escores baseiam-se na metodologia atuarial para o cálculo da sobrevida. Groome et al. (2001) utilizaram uma tábua de vida para cada mês em 5 anos, ou seja, a sobrevida foi calculada a cada 60 meses.

No presente estudo o tempo de seguimento chegou a aproximadamente 163 meses. Portanto, a tábua de sobrevida foi calculada para um número maior de meses. Foi considerado o tempo de 1 a 5 anos dividido em 60 meses seguindo o estudo de Groome et al. (2001) e

também o tempo de mais de 5 anos, dividido de 3 em 3 meses, o que resultou num total de 96 intervalos de tempo considerados.

5 RESULTADOS

5.1 Resultados Gerais

5.1.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

A proporção homem/mulher foi de 9:1, sendo 322 homens (89,2%) e 39 mulheres (10,8%). Eram da raça branca 316 pacientes (87,5%) e os 45 pacientes (12,5%) pertencentes às outras raças (não branca). A média de idade foi de 57 anos, variando de 27 a 85 anos. Quanto aos hábitos de vida, 305 pacientes (84,5%) eram tabagistas; 33 (9,1%), ex-tabagistas; 18 (5%), não referiam tabagismo; 195 (54%), etilistas; 82 (22,7 %), ex-etilistas e 70 pacientes (19,4%) não referiam etilismo (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição da casuística de acordo com variáveis demográficas e hábitos de vida

Variável	Categoria	N	%
Sexo	Masculino	322	89,2
	Feminino	39	10,8
Raça	Branca	316	87,5
	Não branca	45	12,5
Idade (anos)	≤ 45	53	14,7
	46 – 55	103	28,5
	56 – 65	128	35,5
	66 – 75	62	17,2
	> 75	15	4,2
Tabagismo	Não	18	5,0
	Sim	305	84,5
	História prévia	33	9,1
	Desconhecido	5	1,4
Etilismo	Não	70	19,4
	Sim	195	54,0
	História prévia	82	22,7
	Desconhecido	14	3,9

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.1.2 Variáveis clínicas

A avaliação do estado geral mostrou que 196 pacientes (54,2%) foram classificados como Zubrod 1, 93 (25,8%) Zubrod 2 e 18 (5%) Zubrod 3. O emagrecimento esteve presente em 243 pacientes (67,3%) e ausente em 86 (23,8%). As comorbidades não foram observadas em 152 pacientes (42,1%), estando presentes em 209 pacientes (57,9%); 133 (36,8%) apresentaram 1 comorbidade, 59 (16,3%) 2 comorbidades e 17 (4,8%) 3 ou mais comorbidades. As comorbidades mais comuns foram: pneumopatia, 154 pacientes (42,6%); cardiopatia, 76 (22%); hipertensão arterial sistêmica, 51 (14,2%); acidente vascular cerebral, 11 (3%) e doença hepática em 7 pacientes (1,9%). O tempo médio de sintomatologia foi de 6,2 meses, variando de 1 a 48 meses; 194 pacientes (53,7%) apresentavam sintomas há menos

de 6 meses e 147 (40,7%), há 6 meses ou mais. Os sintomas mais frequentes foram: odinofagia, 211 pacientes (58,4%); nódulos no pescoço, 149 (41,3%); disfagia, 129 (35,7%); otalgia, 84 (23,3%) e disfonia 39 (10,8%). O primeiro sintoma referido pelo paciente foi: odinofagia em 170 pacientes (47,1%), nódulo no pescoço, 83 (23%), disfagia, 44 (12,2%) e otalgia 18 (5%).

Quanto ao modelo de “Piccirillo adaptado”, 76 pacientes (21%) apresentaram estágio localizado, 136 (37,7%) estágio extra-local, 149 (41,3%) estágio regional. O modelo de Pugliano, mostrou que 51 pacientes (4,1%) não apresentaram os sintomas, 107 (29,6%) apresentaram estágio de gravidade leve, 128 (35,4%) estágio moderado e 75 (20,8%) estágio severo.

Os níveis de hemoglobina pré RT variaram de 5,1 a 17,8 g/dL, com média de 13,2 g/dL. Os níveis médios de hemoglobina foram de 13,3 g/dL (5,1 a 17,8g/dL) nos homens e 12,4 g/dL (7,9 a 15,3 g/dL) nas mulheres. Em 233 (64,5%) os níveis de hemoglobina estavam acima de 12,5 g/dL e em 117 (32,5%) eram \leq a 12,5 g/dL, sendo que 19 pacientes (5,4%) apresentavam níveis \leq a 10 g/dL (Tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição da casuística de acordo com variáveis clínicas

Variável	Categoria	N	%
Zubrod	0/1	196	54,2
	2	93	25,8
	3	18	5,0
	Desconhecido	54	15,0
Emagrecimento	Ausente	86	23,8
	Presente	243	67,3
	Desconhecido	32	8,9
Número de comorbidades	0	152	42,1
	1	133	36,8
	2	59	16,3
	3 ou mais	17	4,8
Principais comorbidades	Pneumopatia	154	42,6
	Cardiopatia	76	22,0
	HAS	51	14,2
	AVC	11	3,0
	Doença hepática	7	1,9
Tempo de sintomatologia	< 6 meses	194	53,7
	≥ 6 meses	147	40,7
	Assintomático	8	2,2
	Desconhecido	12	3,3
Principais sintomas	Odinofagia	211	54,8
	Nódulo no pescoço	149	41,3
	Disfagia	129	35,7
	Otalgia	84	23,3
	Disfonia	39	10,8
Primeiro sintoma	Odinofagia	170	47,1
	Linfonodo	83	23,0
	Disfagia	44	12,2
	Otalgia	18	5,0
	Outros	26	7,2
	Assintomático	8	2,2
	Desconhecido	12	3,3
Estádio de Piccirillo adaptado	Local	76	21,0
	Extra-local	136	37,7
	Regional	149	41,3
Estádio de Pugliano	Nenhum	51	4,1
	Leve	107	29,6
	Moderado	128	35,4
	Severo	75	20,8
Hemoglobina (g/dL)	≤ 12,5	117	32,5
	> 12,5	233	64,5
	Desconhecido	11	3,0

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.1.3 Variáveis relacionadas ao tumor

O local primário do tumor foi a tonsila em 169 pacientes (46,8%); base da língua, 101 (28%); palato mole e úvula, 70 (19,4%); valécula, 13 (3,6%) e parede posterior em 8 pacientes (2,2%). A correlação entre o sítio primário e o estadiamento foi: tonsila 11 pacientes (6,5%) EC I/II, 22 (13%) EC III, 136 (80,5%) EC IV; base da língua: 4 (4%) EC I/II, 7 (6,9%) EC III, 90 (89,1%) EC IV; palato mole: 10 (14,3%) EC I/II; 16 (22,9%) EC III, 44 (62,9%) EC IV; valécula e parede posterior: 1 (4,8%) EC I/II, 1 (4,8%) EC III e 19 (90,5%) EC IV. O aspecto macroscópico endofítico foi encontrado em 249 pacientes (69%) e exofítico, em 104 (28,8%).

A extensão do tumor aos sítios adjacentes à orofaringe não foi observada em 123 pacientes (34,1%) e em 238 pacientes (65,9%) havia extensão aos seguintes sítios anatómicos: boca, em 95 pacientes (26,3%); laringe ou hipofaringe, 96 (26,6%); boca e laringe ou hipofaringe, 29 (8%) e nasofaringe 18 (5%). A extensão às partes moles e óssea foi observada em 124 pacientes (34,4%), envolvendo: espaço parafaríngeo em 28 pacientes (7,8%), espaço mastigatório em 28 (7,8%), espaço carotídeo em 23 (6,4%) e 16 pacientes (4,4%) apresentavam invasão de mais de 1 espaço. Em 29 pacientes (8%) havia invasão óssea, sendo 16 casos (4,4%) da mandíbula e 13 (3,6%) da maxila. Em 198 pacientes (54,8%) não havia evidência de extensão do tumor aos espaços adjacentes e em 39 pacientes (10,8%) a avaliação foi prejudicada devido a não realização de exames de imagem.

Na avaliação da mobilidade dos linfonodos observou-se que em 154 pacientes (42,6%) estavam móveis, 34 (9,4%) semi-fixos e 68 (18,8%) fixos (Tabela 11).

Tabela 11 - Distribuição da casuística de acordo as variáveis clínicas relacionadas ao tumor

Variável	Categoria	N	%
Local primário	Tonsila / pilares / parede lateral	169	46,8
	Base da língua	101	28,0
	Palato mole / úvula	70	19,4
	Valécula	13	3,6
	Parede posterior	8	2,2
Aspecto macroscópico	Endofítico	249	69,0
	Exofítico	104	28,8
	Desconhecido	8	2,2
Extensão aos sítios adjacentes	Limitado à orofaringe	123	34,1
	Boca	95	26,3
	Laringe/hipofaringe	96	26,6
	Boca + laringe ou hipofaringe	29	8,0
	Nasofaringe	18	5,0
Extensão às partes moles e óssea	Sem extensão	198	54,8
	Espaço parafaríngeo	28	7,8
	Espaço mastigatório	28	7,8
	Espaço carotídeo	23	6,4
	Mandíbula e maxila	29	8,0
	Mais de 1 espaço	16	4,4
	Desconhecido	39	10,8
Mobilidade dos linfonodos	Móvel	154	42,7
	Semi-fixo	34	9,4
	Fixo	68	18,8
	Desconhecido	16	4,4

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

De acordo com a classificação clínica dos estádio T e N, a amostra aqui apresentada foi assim distribuída: estágio T1 8 pacientes (2,2%); T2, 43 (11,9%); T3, 67 (18,6%); T4, 243 (67,3%) T4; estágio N0, 89 (24,6%); N1, 89 (24,6%); N2a, 32 (8,9%); N2b, 39 (10,8%); N2c, 49 (13,6%); N3, 63 (17,5%). Quanto ao agrupamento por estágio, de acordo com os sistemas TNM, Berg, TANIS 3, TANIS 4, Hart, Kiricuta e Hall, os dados estão disponíveis na tabela 12.

Tabela 12 - Distribuição da casuística de acordo com as variáveis relacionadas ao tumor (estadiamento)

Variável	Categoria	N	%
Estádio T	T1	8	2,2
	T2	43	11,9
	T3	67	18,6
	T4	243	67,3
Estádio N	N0	89	24,6
	N1	89	24,6
	N2a	32	8,9
	N2b	39	10,8
	N2c	49	13,6
	N3	63	17,5
TNM	1	6	1,7
	2	20	5,5
	3	46	12,7
	4a	226	62,6
	4b	63	17,4
Berg	1	7	1,9
	2	33	9,1
	3	116	32,1
	4a	205	56,8
TANIS 3	1	56	15,5
	2	72	19,9
	3	233	64,5
TANIS 4	1	27	7,5
	2	29	8,0
	3	72	19,9
	4	233	64,5
Hart	1	39	10,8
	2	89	24,6
	3	83	23,0
	4	150	41,6
Kiricuta	1	26	7,2
	2	55	15,2
	3	130	36,0
	4a	150	41,6
Hall	1	6	1,7
	2	22	6,1
	3	31	8,6
	4	189	52,4
	5	113	31,3

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

A distribuição dos estádios de acordo com o sistema de estadiamento comparativo ao TNM está disponível nas figuras 8 a 13.

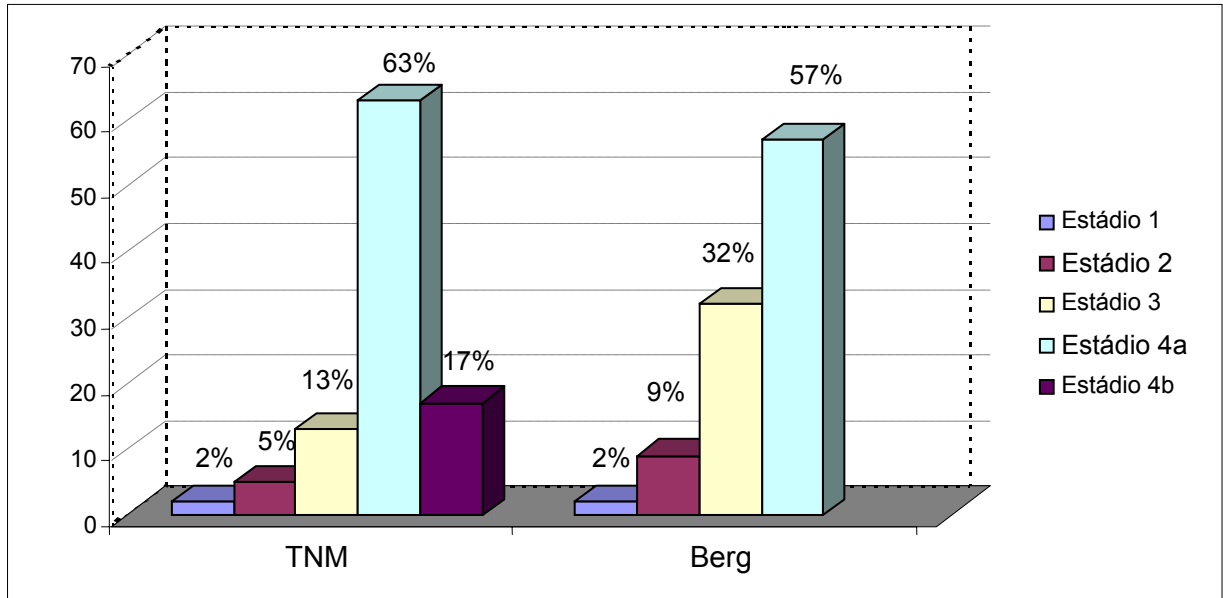


Figura 8 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Berg.

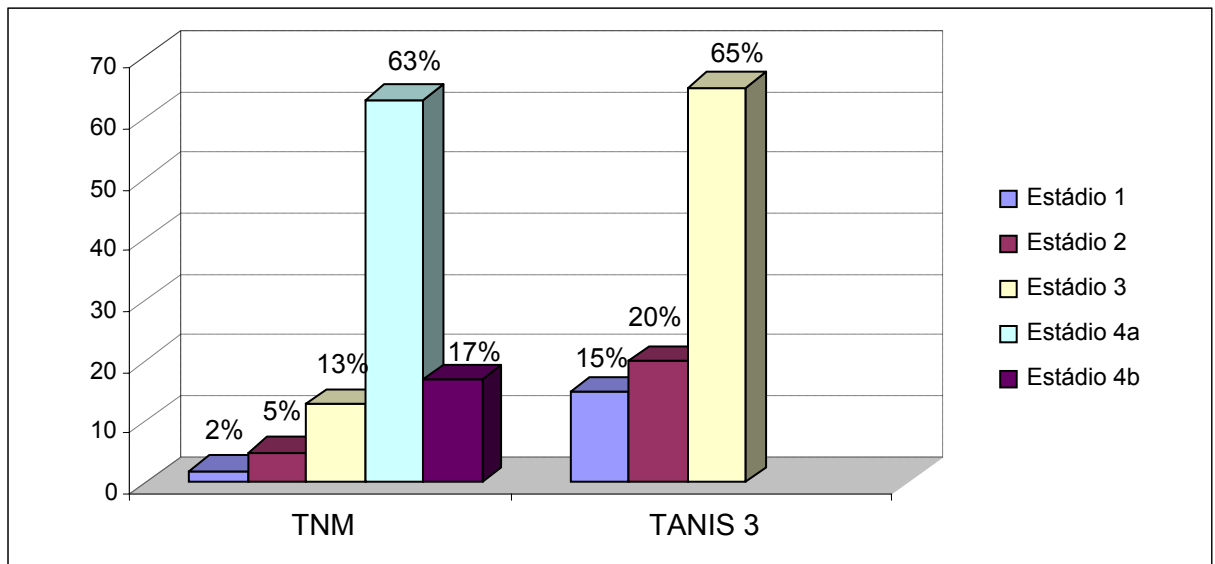


Figura 9 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e TANIS 3.

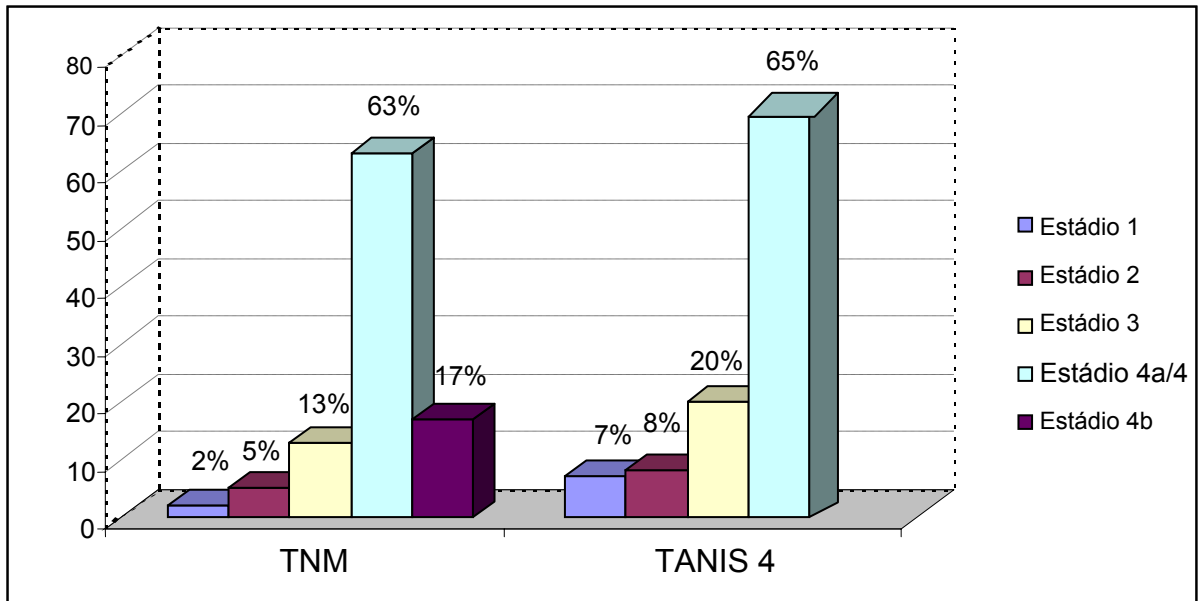


Figura 10 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e TANIS 4.

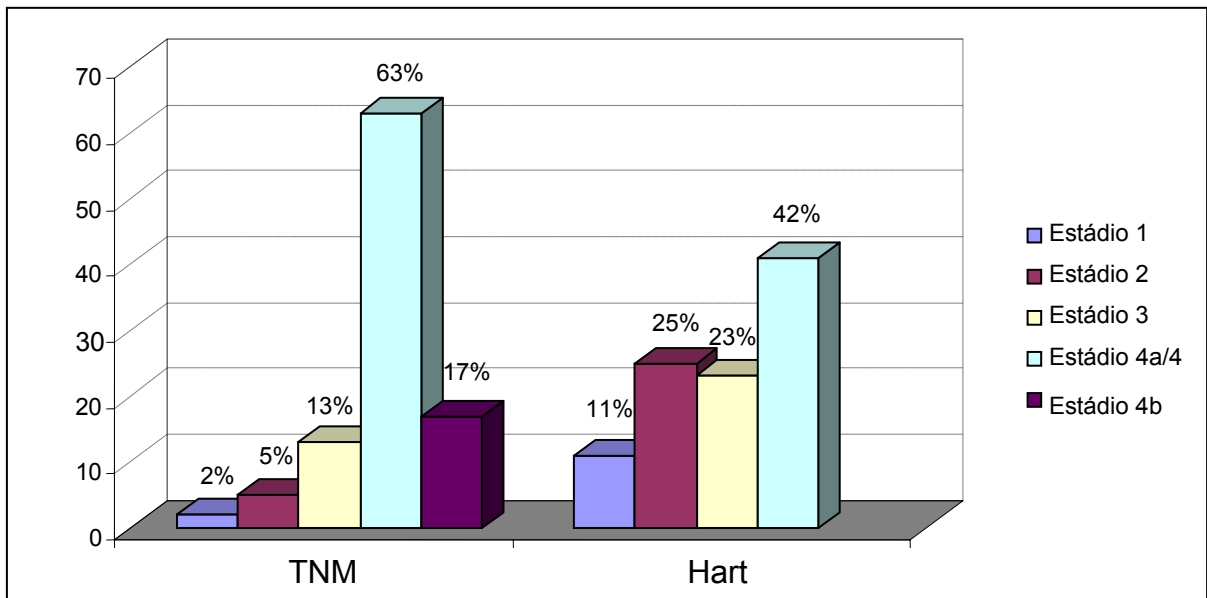


Figura 11 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Hart.

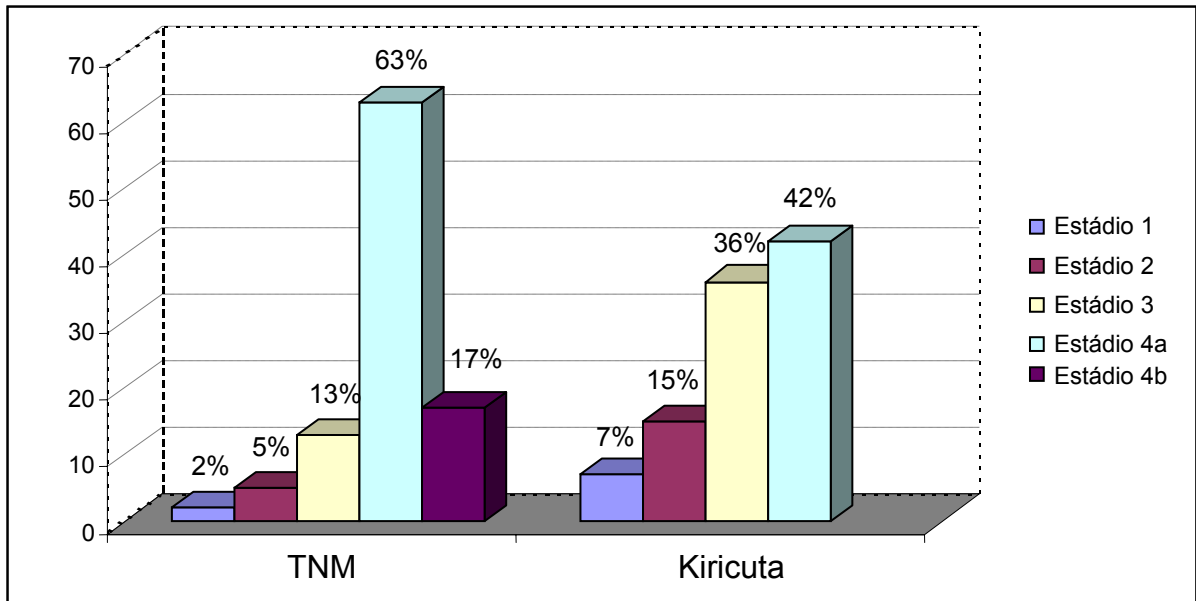


Figura 12 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Kiricuta.

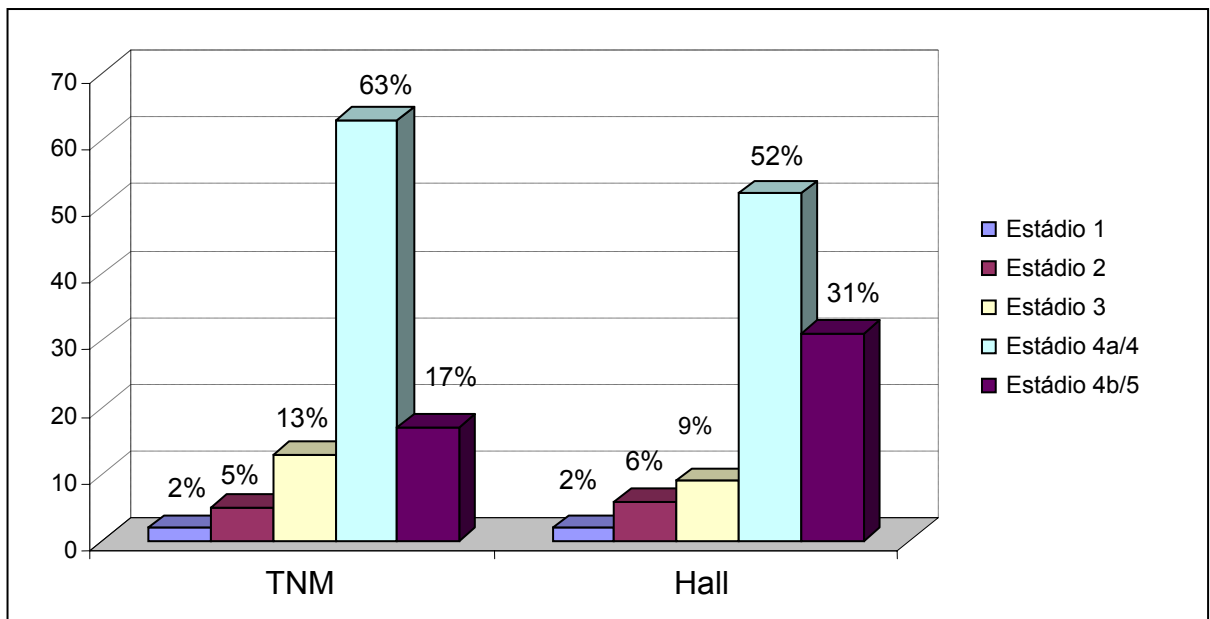


Figura 13 - Distribuição do número de casos conforme sistema de estadiamento TNM e Hall.

5.2 Variáveis Histopatológicas

Quanto ao grau de diferenciação (G) encontramos 125 pacientes (34,6%) com tumores G1, 179 (49,6%) G2 e 27 (7,5%) G3. A invasão vascular foi observada em 16 pacientes (4,4%), não sendo evidente nas peças de biópsia em 312 pacientes (86,4%). A infiltração perineural foi evidenciada em somente 6 pacientes (1,7%), enquanto em 322 pacientes (89,2%) isso não ocorreu. O infiltrado inflamatório foi evidenciado em 317 pacientes (87,8%) e em 11 pacientes (3%) estava ausente.

Em 33 pacientes (9,1%) as lâminas apresentaram problemas de coloração e não foi possível a confecção de novas lâminas a partir dos blocos de parafina, pois os mesmos não estavam disponíveis nos arquivos da Patologia. Nestes casos, a avaliação da invasão perineural, vascular e infiltrado inflamatório não foi realizada. A determinação do grau histológico foi possível em 4 entre os 33 casos citados, através do laudo do exame anatomopatológico do prontuário médico, sendo que no restante dos casos a informação não foi encontrada.

5.3 Variáveis de Tratamento

O tratamento realizado foi a radioterapia exclusiva em 264 pacientes (73,1%) e associada à quimioterapia em 97 pacientes (26,9%), sendo neoadjuvante à RT, em 62 pacientes (17,2%), e concomitante à RT, em 35 pacientes (9,7%). O intervalo entre a admissão e o início da RT foi de 74 dias em média, variando de 1 a 280 dias (desvio padrão = 50,3). A dose média de RT foi de 6419 cGy (dp = 1146,65) e variou de 1200 a 7900 cGy. A dose recebida foi < 60 Gy em 68 pacientes (18,8%), 60 a 69 Gy em 67 pacientes (18,6%) e ≥ 70 Gy em 226 pacientes (62,6%). A dose média de RT foi menor em pacientes com índice de

Zubrod 3 (6000 cGy) e maior no Zubrod 1 (6648 cGy) e Zubrod 2 (6171 cGy). Registrou-se o tempo médio de RT de 62 dias e variou de 7 a 180 dias (dp = 24,8); média de 29,1 (7 a 28 dias e dp = 15,7) dias nos pacientes que não completaram a RT e 69 dias (28 a 180 e dp = 21,3) entre os que completaram a RT.

Quanto ao fracionamento, 307 pacientes (85%) foram submetidos à RT com fracionamento convencional e 26 pacientes (7,2%) ao hiperfracionamento. O aparelho utilizado na RT foi o acelerador linear em 224 pacientes (62%), ⁶⁰Co 20 (5,5%) e ambos os aparelhos em 38 pacientes (10,5%). Um total de 313 pacientes (86,7%) terminou o tratamento proposto e 48 pacientes (13,3%) não completaram o tratamento.

As drogas utilizadas na quimioterapia foram: cisplatino (CDDP) associado ao 5FU em 60 pacientes (61,8%), CDDP isolado, 22 (22,7%) e outras drogas em 15 pacientes (13,4%).

Em 234 pacientes (64,8%) foi descrita alguma resposta ao tratamento realizado, tendo sido registrado resposta parcial (RP) em 120 pacientes (28,2%) e resposta completa (RC) em 132 pacientes (36,6%). Em 127 pacientes (35,2%) não houve resposta documentada na evolução clínica. Entre os 132 pacientes que obtiveram resposta completa, 68 pacientes (51,5%) apresentaram alguma recidiva; local, em 53 pacientes (40,2%) e regional em 20 pacientes (15,2%) sendo que 5 pacientes apresentavam recidiva local e regional. As metástases à distância, durante a evolução da doença, foram observadas em 27 pacientes (7,5%) assim distribuídas: pulmonares, em 12 pacientes (3,3%); ósseas, 7 (1,9%); hepáticas, 2 (0,5%) e outras localizações em 6 pacientes (1,7%).

O tratamento de resgate foi realizado em 73 pacientes (20,2%); cirurgia em 23 pacientes (31,5%); RT exclusiva 6 (8,2%); quimioterapia 41 (56,2%) e formas combinadas de tratamento em 3 pacientes (4,1%).

O tabagismo durante a radioterapia foi observado em 126 pacientes (34,9%), 110 pacientes (30,5%) não estavam fumando durante a RT e em 125 pacientes (34,6%) a

informação não constava no prontuário médico e não foi identificada após tentativa de contato telefônico.

O desenvolvimento de segundos tumores primários foi observado em 23 pacientes (6,4%), entre eles 2 pacientes desenvolveram outros 2 tumores no total de 25 tumores. No total observamos 13 (52%) tumores sincrônicos (11 concomitantes) e 12 metacrônicos, com tempo médio de aparecimentos de 38 meses. Os locais mais comuns foram: esôfago (9), pulmão (6), hipofaringe (4), boca (3), laringe (2) e orofaringe (1).

A situação da última informação no prontuário mostrou que 289 pacientes (80,1%) faleceram em consequência da doença, 36 (10%) estavam vivos e sem evidência da doença, 14 (3,9%) faleceram em consequência de outras doenças ou por causa desconhecida e em 22 pacientes (6,1%) houve perda de seguimento. O tempo médio de sobrevida foi de 24 meses e variou de 8 dias a 161 meses. O tempo livre de doença variou desde a persistência da doença a 77,8 meses, com média de 18 meses (Tabela 13).

Tabela 13 - Distribuição da casuística de acordo com o tratamento

Variável	Categoria	N	(%)
Dose de RT	< 60 Gy	68	18,8
	60 – 69 Gy	67	18,6
	≥ 70 Gy	226	62,6
Fracionamento da RT	Convencional	307	85,0
	Hiperfracionada	26	7,2
	Desconhecido	28	7,8
Aparelho de RT	AL	224	62,0
	⁶⁰ Co	20	5,5
	AL + ⁶⁰ Co	38	10,5
	Desconhecido	79	22,0
Tabagismo durante RT	Não	110	30,5
	Sim	126	34,9
Término da RT	Não	48	13,3
	Sim	313	86,7
Quimioterapia	Não	264	73,1
	Neoadjuvante	62	17,2
	Concomitante	35	9,7
Resposta ao tratamento	Sem resposta/ progressão	127	35,2
	Resposta parcial	102	28,2
	Resposta completa	132	36,6
Recidiva/persistência de doença	Não	64	17,7
	Sim	297	82,3
Recidiva local na resposta completa	Não	79	59,8
	Sim	53	40,2
Recidiva regional na resposta completa	Não	112	84,8
	Sim	20	15,2
Recidiva à distância	Não	334	92,8
	Pulmão	12	3,3
	Ossos	7	1,9
	Fígado	2	0,5
	Associações/outros locais	6	1,7
Outros tumores	Não	338	93,6
	Sim	23	6,4
Situação do último contato	Vivo sem doença	36	10,0
	Óbito pela doença	289	80,1
	Óbito por outras causas	14	3,9
	Perda de seguimento	22	6,1

RT (radioterapia); AL (acelerador linear); ⁶⁰Co (cobalto); HF (hiperfracionamento). Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.4 Análise da Sobrevida Atuarial

O tempo de seguimento variou de 2 dias a 122 meses, com média de 24,7 meses. A probabilidade de sobrevida foi de 27,9% aos 2 anos; 22,3% aos 3 anos e de 17,6% aos 5 anos (Figura 14). De acordo com a instituição de tratamento, observa-se sobrevida aos 5 anos de 16,8% nos pacientes tratados no Hospital A.C. Camargo e de 18% nos pacientes do Hospital Erasto Gaertner ($p = 0,9981$).

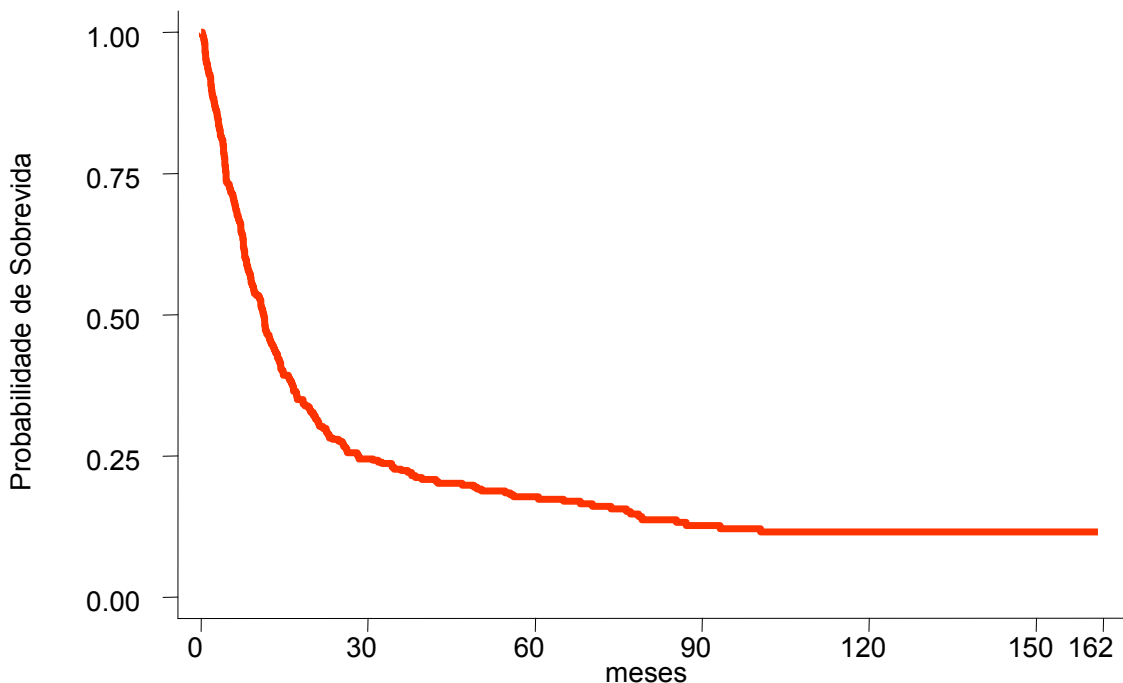


Figura 14 – Sobrevida Global.

5.4.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

A correlação da probabilidade de sobrevida em 2 e 5 anos, de acordo com as variáveis demográficas e hábitos de vida estão disponíveis nas tabela 14. Os valores abaixo descritos são referentes à sobrevida em 5 anos.

O sexo e raça não tiveram correlação com a sobrevida (mulheres: 25,5%; homens: 16,6%; raça branca: 18,3%; não branca: 10,6%). A idade (em anos) foi uma variável significativa na avaliação da sobrevida (≤ 45 : 12,8%; 46 – 55: 22,8%; 56 – 65: 18,8%; 66 – 75: 12,4%; > 75 : 6,7%) ($p = 0,0425$). O consumo do tabaco não alterou o tempo de sobrevida em 5 anos (não tabagistas: 16,9%; tabagistas: 17,2%; ex-tabagistas: 19,6%). Nos etilistas a sobrevida em 5 anos foi menor (14,7%), em comparação aos ex-etilistas (20,2%) e não etilistas (22,8%), apresentando significância estatística marginal ($p = 0,0527$).

Tabela 14 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e variáveis demográficas/hábitos de vida

Variável	Categoria	N	Sobrevida		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Sexo	Masculino	322	26,3	16,6	0,1176
	Feminino	39	41,0	25,5	
Raça	Branca	316	28,4	18,3	0,9532
	Não branca	45	23,7	10,6	
Idade (anos)	≤ 45	53	21,5	12,8	0,0425
	46 – 55	103	32,0	22,8	
	56 – 65	128	27,1	18,8	
	66 - 75	62	31,4	12,4	
	> 75	15	6,7	6,7	
Tabagismo	Não	18	44,4	16,9	0,4593
	Sim	305	26,7	17,2	
	História prévia	33	30,3	19,6	
Etilismo	Não	70	35,7	22,8	0,0527
	Sim	195	22,1	14,7	
	História prévia	82	35,3	20,2	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.4.2 Variáveis clínicas

A correlação da probabilidade de sobrevida em 2 e 5 anos, de acordo com as variáveis relacionadas ao paciente estão disponíveis na tabela 15. Os valores abaixo descritos são referentes à sobrevida em 5 anos.

Tabela 15 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e variáveis clínicas

Variável	Categoria	N	Sobrevida		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Zubrod	1	196	34,1	23,6	< 0,001
	2	93	14,0	7,5	
	3	18	22,2	0,0	
Emagrecimento	Ausente	86	37,8	29,1	0,0022
	Presente	243	24,8	13,2	
Presença de comorbidade	Não	152	32,4	26,3	< 0,001
	Sim	209	24,7	11,4	
Número de comorbidades	0	152	32,4	26,3	< 0,001
	1	133	19,3	8,3	
	2	59	37,3	18,9	
	3	17	17,6	11,8	
Tempo de sintomatologia	< 6 meses	194	25,4	14,9	0,1693
	≥ 6 meses	147	30,9	19,6	
Estádio de Piccirillo adaptado	Local	76	42,2	31,1	< 0,001
	Extra- local	136	26,4	14,7	
	Regional	149	22,0	13,6	
Estádio de Pugliano	Nenhum	51	53,3	44,2	< 0,001
	Leve	107	21,8	14,6	
	Moderado	128	25,3	13,3	
	Severo	75	23,8	11,8	
Hemoglobina (g/dL)	≤ 12,5	117	24,3	14,5	0,0529
	> 12,5	233	30,1	19,5	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

As variáveis significativas foram a avaliação do estado geral pelo índice de Zubrod (Zubrod 1: 23,6%; Zubrod 2: 7,5%; Zubrod 3: 0%) ($p < 0,001$) (Figura 15); emagrecimento (presente: 13,2%; ausente: 29,1%) ($p = 0,0022$) (Figura 16); comorbidades (presente: 11,4%; ausente: 26,3%) ($p < 0,001$) (Figura 17); estágio de gravidade dos sintomas pelo modelo de Piccirillo adaptado (estádio local: 31,1%, estágio extra-local: 14,7%; estágio regional: 13,6%) ($p < 0,001$) (Figura 18); estágio de gravidade dos sintomas pelo modelo de Pugliano (nenhum: 44,2%; estágio leve: 14,6%; moderado: 13,3%; severo: 11,8%) ($p < 0,001$) (Figura 19). Não observamos correlação entre o tempo de sintomatologia e a sobrevida (< 6 meses: 14,9%; ≥ 6 meses: 19,6%). Nos pacientes com $Hb \leq 12,5$ g/dL a sobrevida aos 5 anos foi de 14,5% e quando acima de 12,5 g/dL, 19,5%, com significância marginal ($p = 0,0529$) (Figura 20). Em pacientes com $Hb \leq 10$ g/dL a sobrevida foi de 9,5%, não sendo possível a análise estatística devido ao pequeno número de casos.

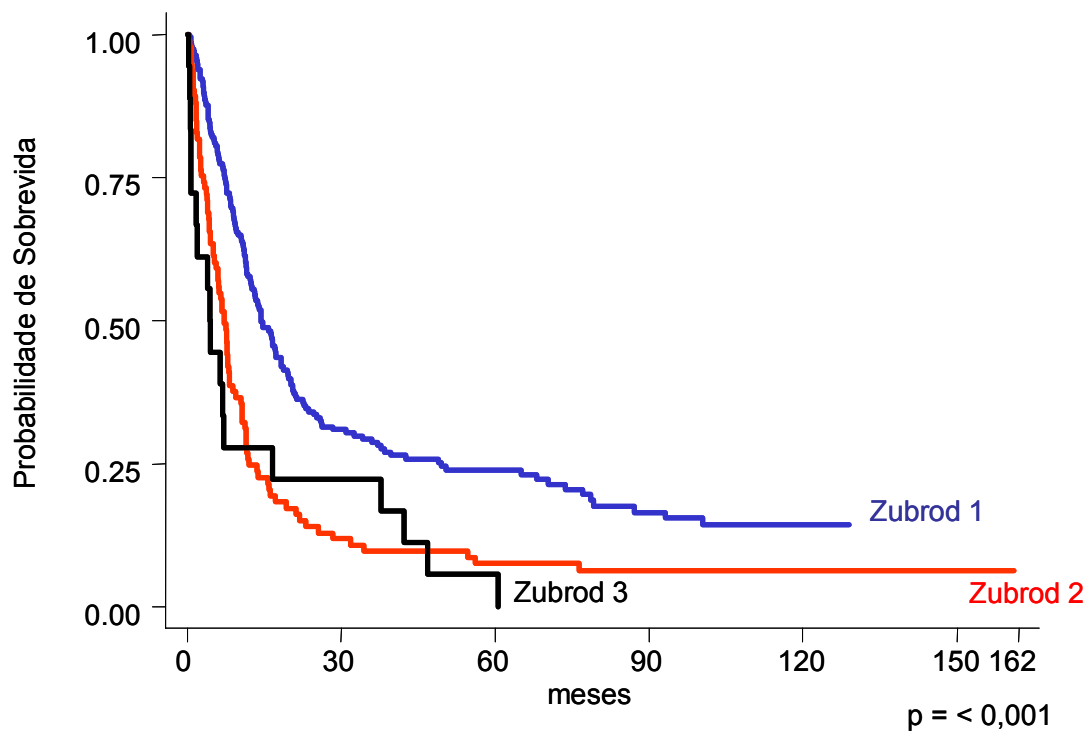


Figura 15 - Correlação entre o índice de Zubrod e a sobrevida global.

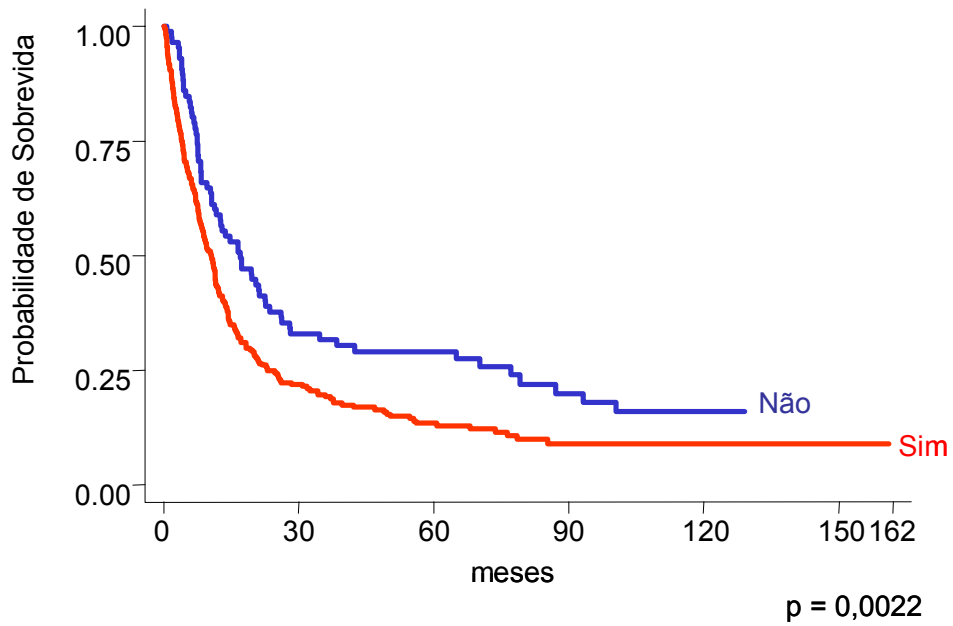


Figura 16 - Correlação entre o emagrecimento e a sobrevida global.

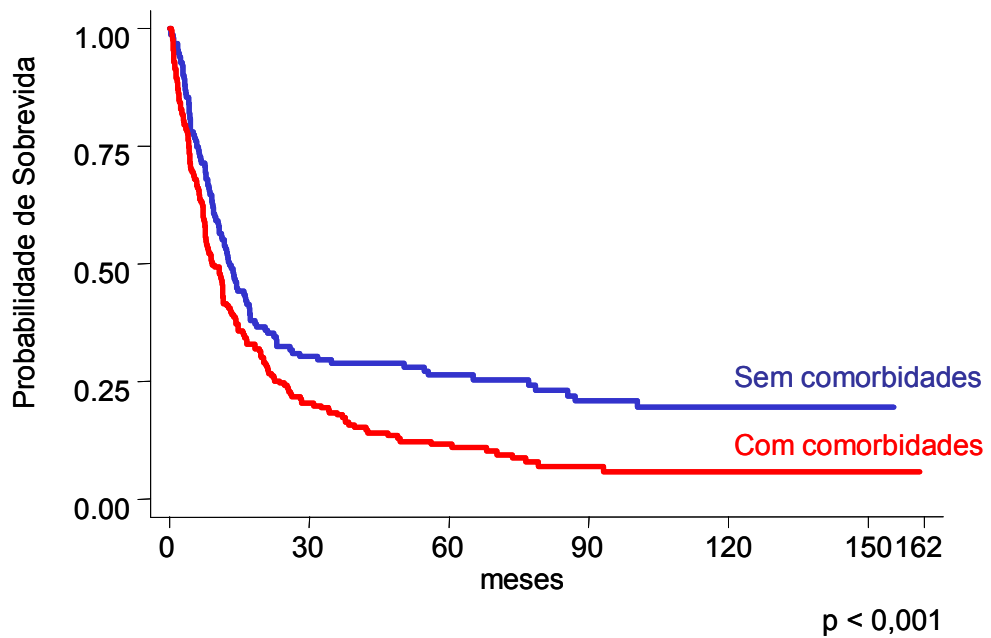


Figura 17 - Correlação entre a presença de comorbidades e a sobrevida global.

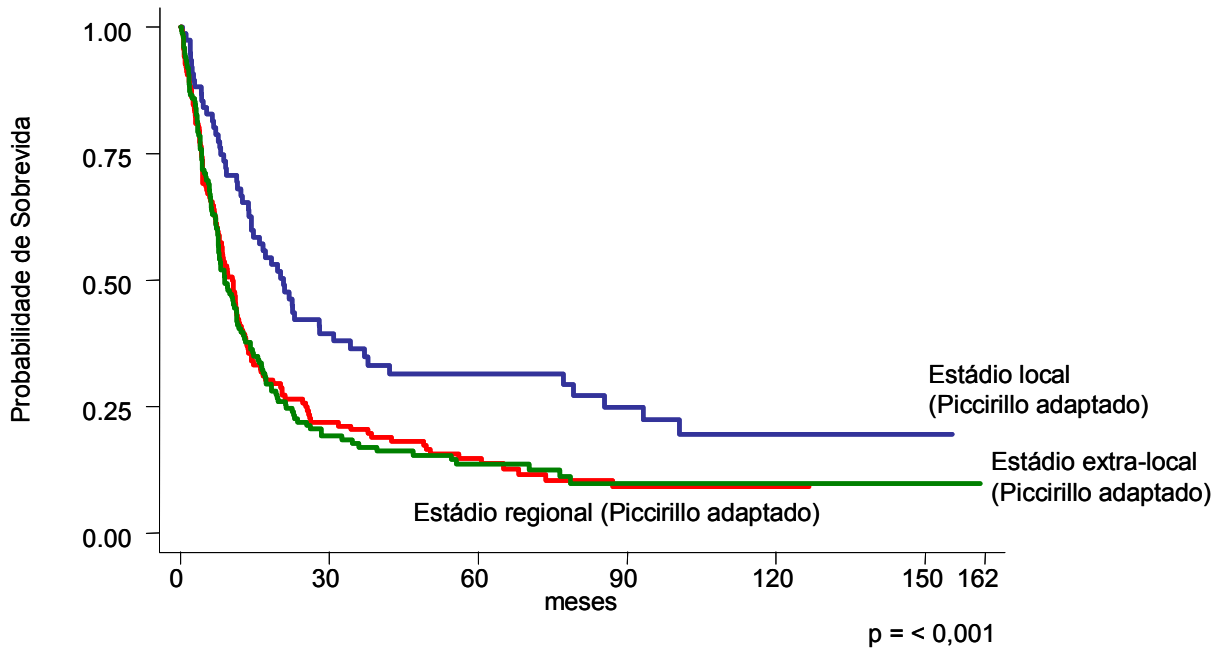


Figura 18 - Correlação entre o estágio de gravidade dos sintomas de Piccirillo adaptado e a sobrevida global.

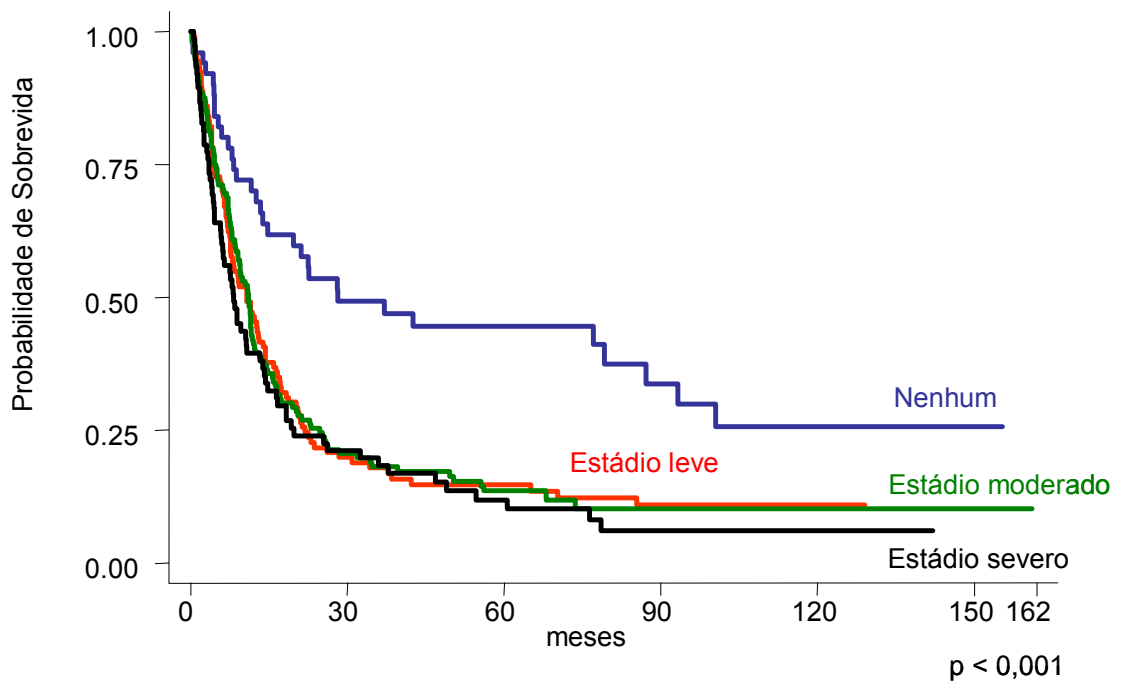


Figura 19 - Correlação entre o estágio de severidade dos sintomas de Pugliano e a sobrevida global.

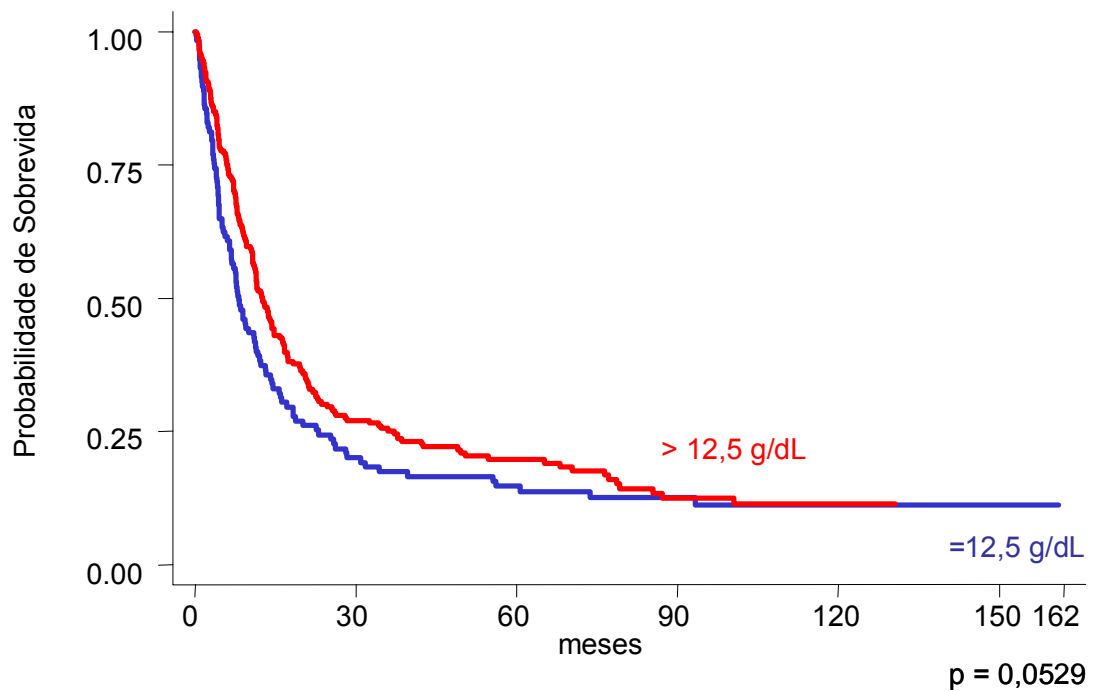


Figura 20 - Correlação entre o nível de hemoglobina e a sobrevida global.

5.4.3 Variáveis relacionadas ao tumor

Os valores abaixo descritos são referentes à sobrevida em 5 anos. Quanto ao local primário do tumor observou-se melhor sobrevida nos pacientes com tumores do palato mole (tonsila: 16,1%; base da língua: 15%; palato mole: 27,1%; valécua e parede posterior: 10,4%), porém sem significância estatística ($p = 0,0731$) (Figura 21).

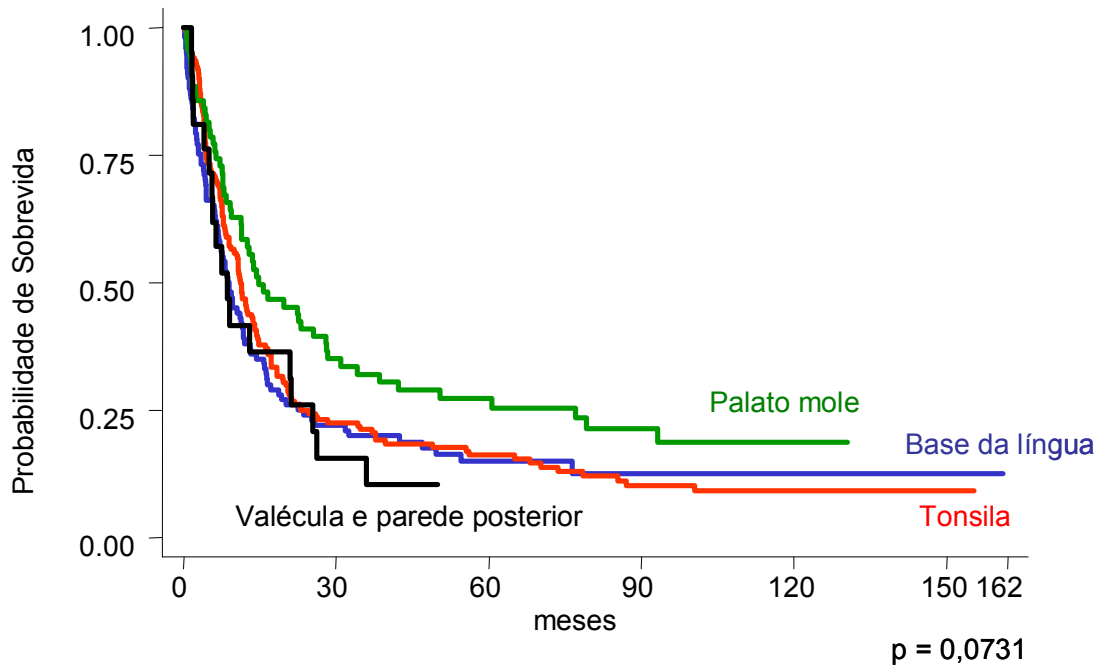


Figura 21 - Correlação entre o local primário do tumor e a sobrevida global.

Não houve diferença estatística na análise do aspecto macroscópico do tumor (endofíticos: 16%; exofíticos: 21,4%) ($p = 0,2486$), e envolvimento aos sítios adjacentes à orofaringe (ausente: 22,6%; extensão à boca: 15%; laringe ou hipofaringe: 16,7%; boca associada à laringe ou hipofaringe: 13,8%; nasofaringe: 8,3%) ($p = 0,9890$). Observou-se menor sobrevida nos pacientes com envolvimento dos espaços mastigatório e carotídeo (ausência de envolvimento: 21,3%; espaço parafaríngeo: 14,3%; espaço carotídeo: 4,4%; envolvimento de > 1 espaço: 6,3%; espaço mastigatório: 0%) ($p < 0,001$). A mobilidade dos LN foi significativa na análise (LN móveis: 15,2%; LN semi-fixos: 11,8%; LN fixos: 5,9%) ($p = 0,03$) (Figura 22 e Tabela 16).

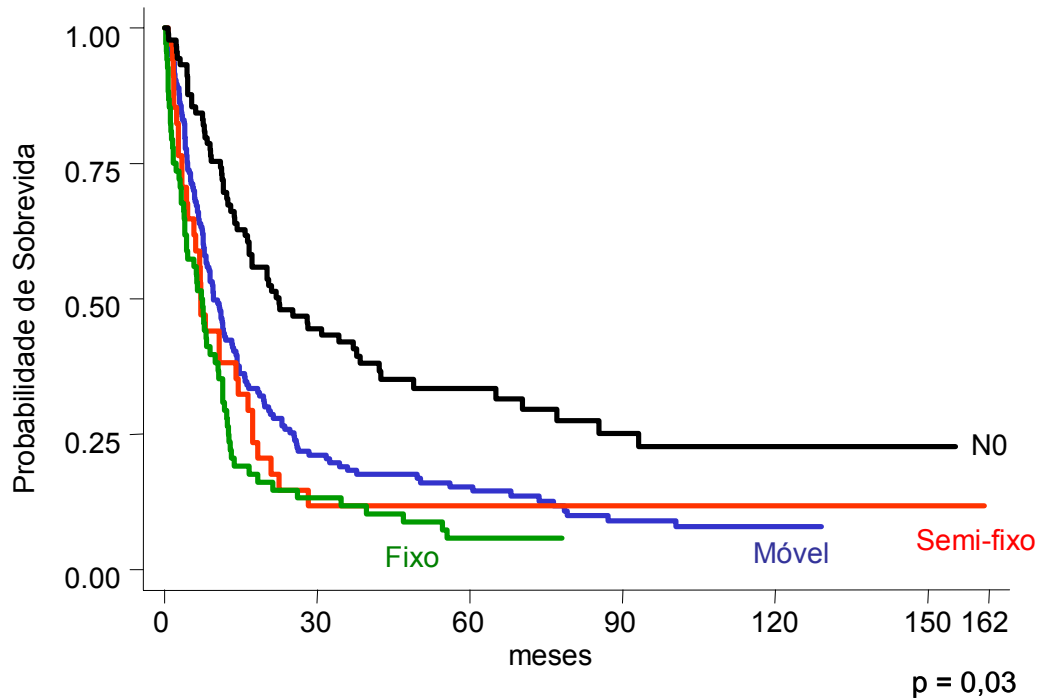


Figura 22 - Correlação entre a mobilidade dos linfonodos e a sobrevida global.

Tabela 16 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e variáveis relacionadas ao tumor

Variável	Categoria	N	Sobrevida		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Local primário	Tonsila	169	25,0	16,1	0,0731
	Base da língua	101	24,2	15,0	
	Palato mole/úvula	70	40,8	27,1	
	Valécua e parede posterior	21	25,9	10,4	
Aspecto macroscópico	Endofítico	249	26,6	16,0	0,2486
	Exofítico	104	29,1	21,4	
Extensão aos sítios adjacentes	Não	123	34,5	22,6	0,9890
	Boca	95	25,0	15,0	
	Laringe/Hipofaringe	96	25,4	16,7	
	Boca + laringe ou hipofaringe	29	24,1	13,8	
	Nasofaringe	18	16,7	8,3	
Extensão às partes moles e óssea	Não	198	31,5	21,3	< 0,001
	Espaço parafaríngeo	28	25,0	14,3	
	Espaço mastigatório	28	4,2	0,0	
	Espaço carotídeo	23	26,1	4,4	
	Óssea	29	36,3	25,4	
Mobilidade dos linfonodos	Móvel	154	26,1	15,2	0,0300
	Semi-fixos	34	14,7	11,8	
	Fixos	68	14,7	5,9	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Os estádios T (Figura 23) e N (Figura 24) influenciaram de forma significativa a sobrevida atuarial (T1: 62,5%; T2: 36,2%; T3: 20,1%; T4: 12,4%; N0: 33%; N1: 19,4%; N2a: 23,1%; N2b: 9,3%; N2c: 10,8%; N3: 1,6%) ($p < 0,001$).

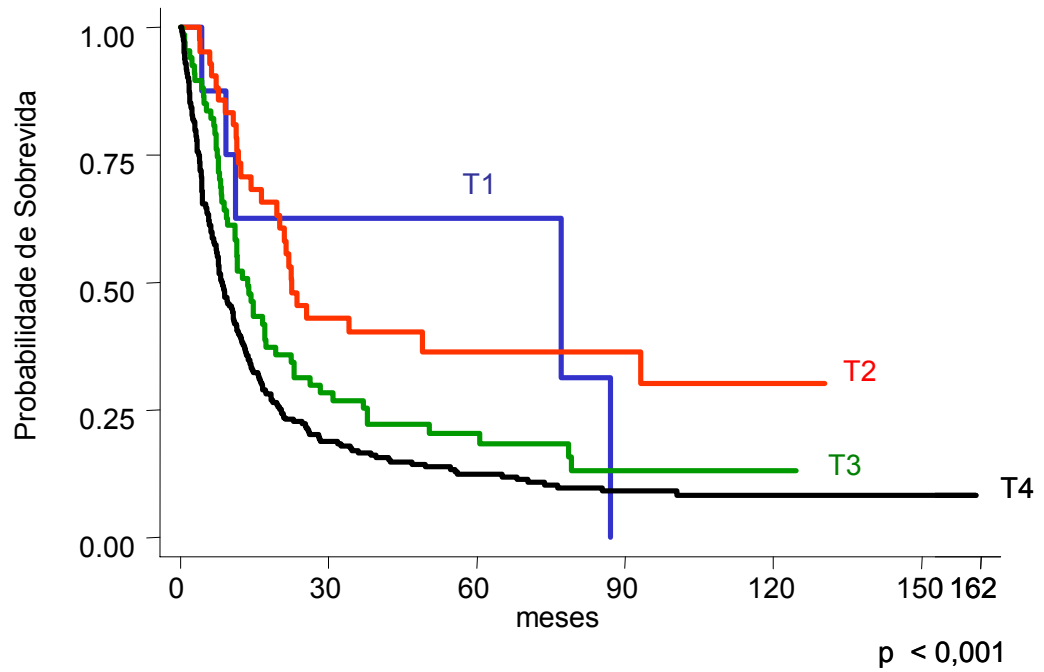


Figura 23 - Correlação entre o estágio T (tumor) e a sobrevida global.

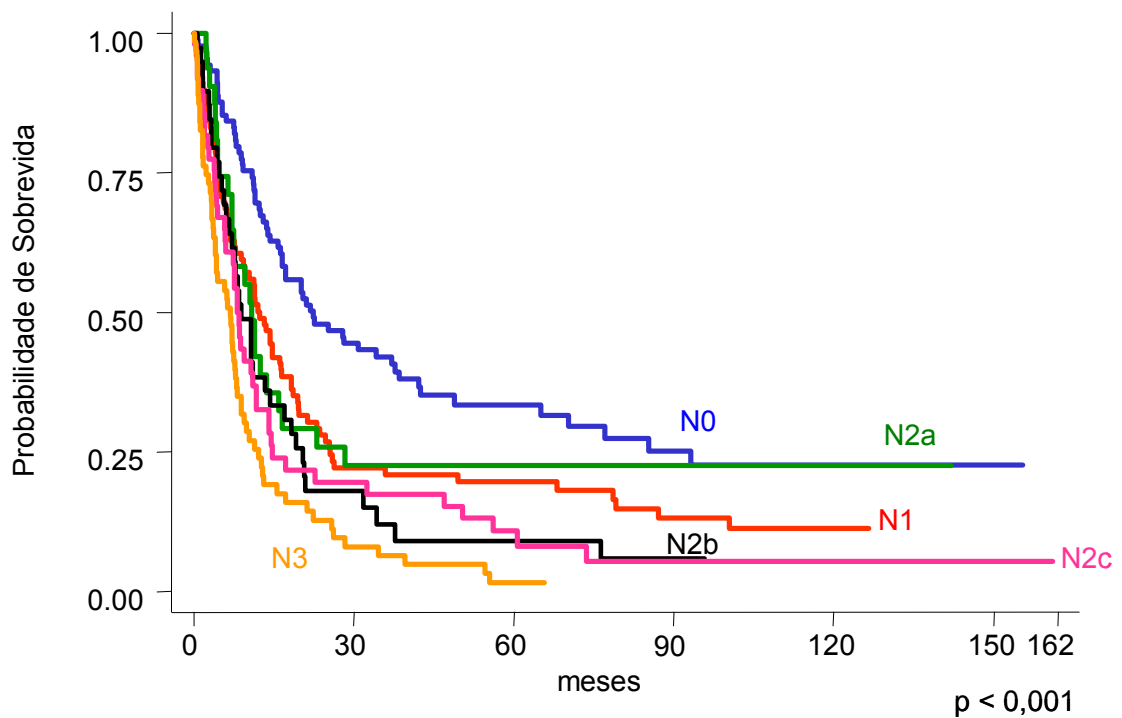


Figura 24 - Correlação entre o estágio N (nódulo) e a sobrevida global.

Houve correlação significativa da sobrevida com todos os sistemas de estadiamento avaliados (Tabela 17): TNM (Figura 25), Berg (Figura 26), TANIS 3 (Figura 27), TANIS 4 (Figura 28), Hart (Figura 29), Kiricuta (Figura 30) e Hall (Figura 31).

Tabela 17 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e variáveis relacionadas ao tumor (estadiamento)

Variável	Categoria	N	Sobrevida		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Estádio T	T1	8	62,5	62,5	< 0,001
	T2	43	45,6	36,2	
	T3	67	31,4	20,1	
	T4	243	22,7	12,4	
Estádio N	N0	89	47,8	33,0	< 0,001
	N1	89	27,9	19,4	
	N2a	32	26,4	23,1	
	N2b	39	18,0	9,3	
	N2c	49	20,0	10,8	
	N3	63	12,7	1,6	
Estádio TNM	1	6	66,7	66,7	< 0,001
	2	20	63,2	47,9	
	3	46	42,4	30,5	
	4a	226	25,1	15,8	
	4b	63	12,7	1,6	
Berg	1	7	71,4	71,4	< 0,001
	2	33	51,8	39,3	
	3	116	37,5	24,1	
	4	205	17,1	8,8	
TANIS 3	1	56	52,1	38,7	< 0,001
	2	72	39,6	25,1	
	3	233	18,5	9,4	
TANIS 4	1	27	65,5	54,6	< 0,001
	2	29	39,6	24,3	
	3	72	39,6	25,1	
	4	233	18,5	9,4	
Hart	1	39	57,0	46,6	< 0,001
	2	89	39,9	24,4	
	3	83	22,2	12,1	
	4	150	16,4	7,9	
Kiricuta	1	26	64,2	52,4	< 0,001
	2	55	40,0	29,9	
	3	130	28,8	17,1	
	4	150	16,4	7,9	
Hall	1	6	66,7	66,7	< 0,001
	2	22	62,1	48,8	
	3	31	40,3	26,1	
	4	189	27,7	18,4	
	5	113	16,2	5,8	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

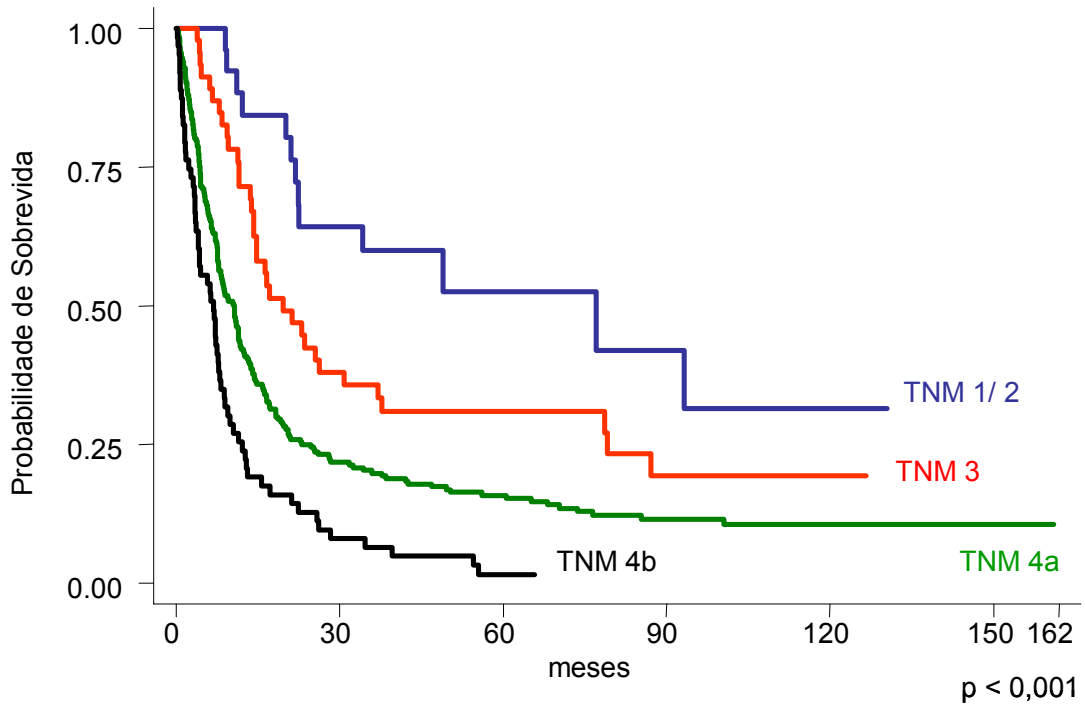


Figura 25 - Correlação entre o estadiamento TNM e a sobrevida global.

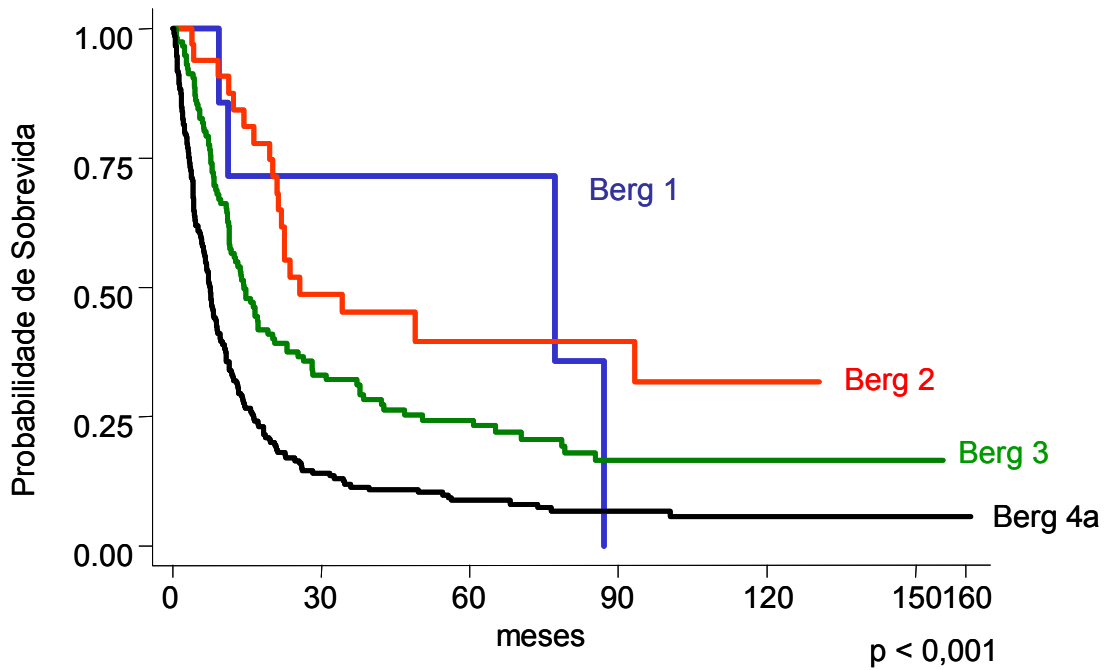


Figura 26 - Correlação entre o estadiamento Berg e a sobrevida global.

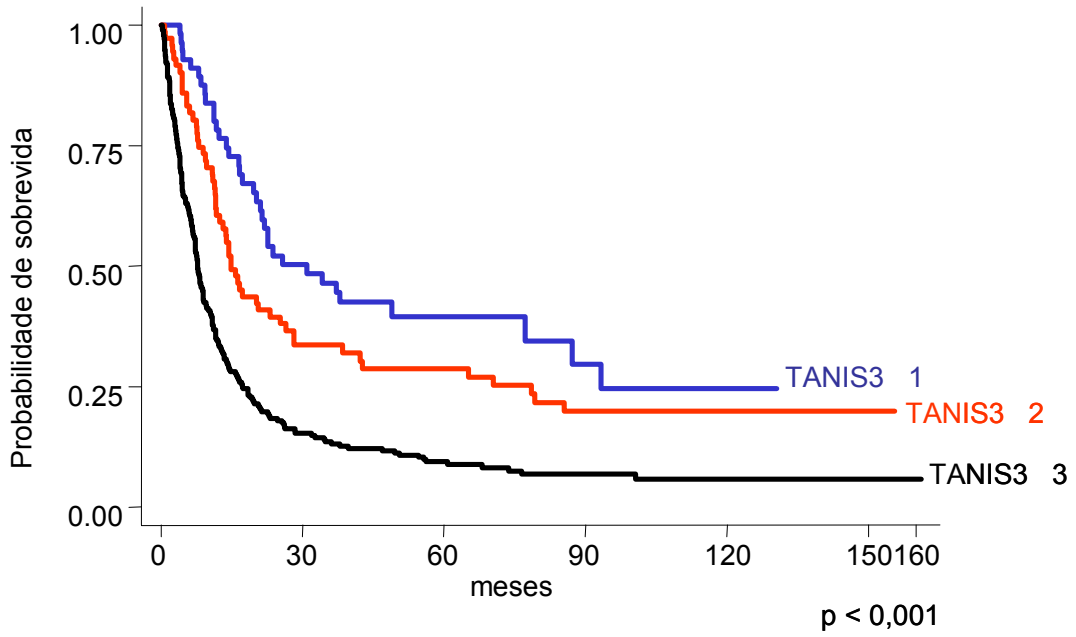


Figura 27 - Correlação entre o estadiamento TANIS 3 a sobrevida global.

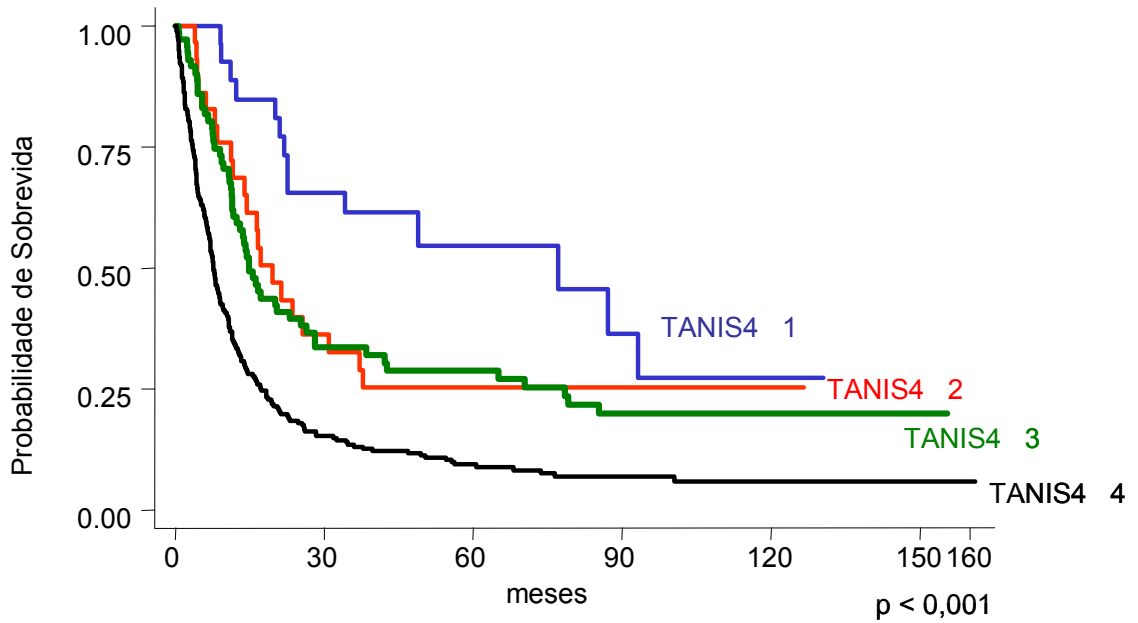


Figura 28 - Correlação entre o estadiamento TANIS 4 e a sobrevida global.

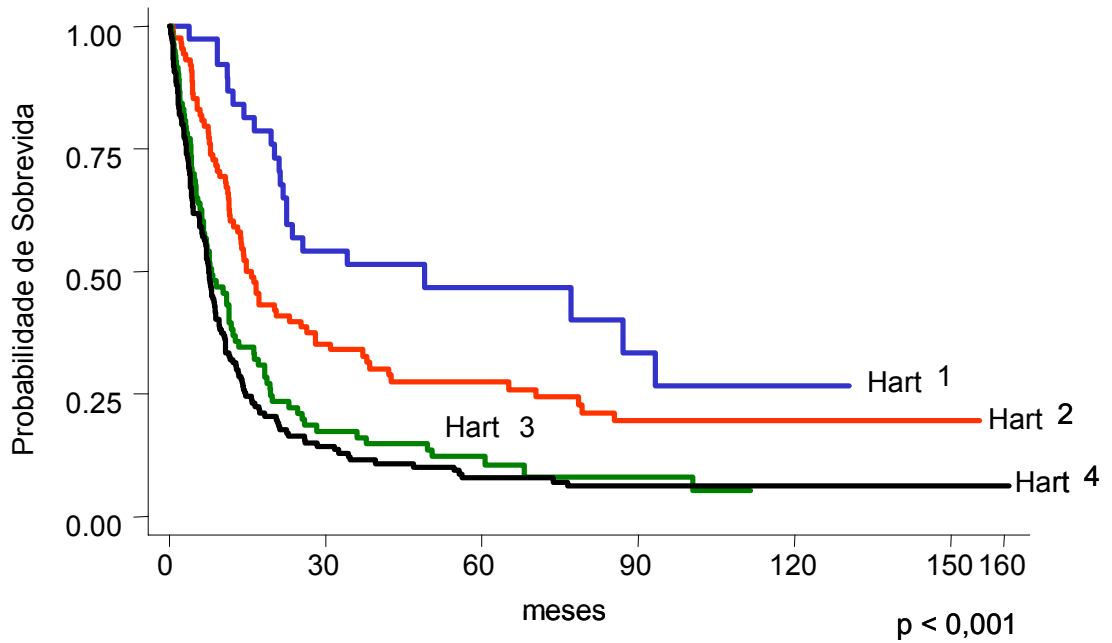


Figura 29 - Correlação entre o estadiamento Hart e a sobrevida global.

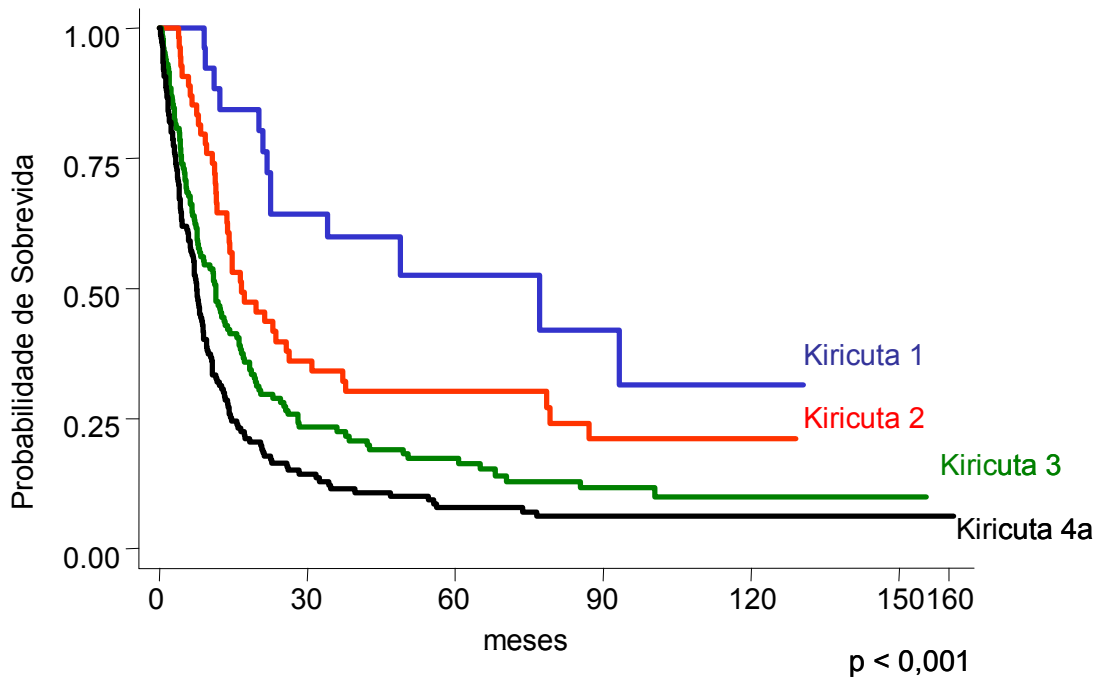


Figura 30 - Correlação entre o estadiamento Kiricuta e a sobrevida global.

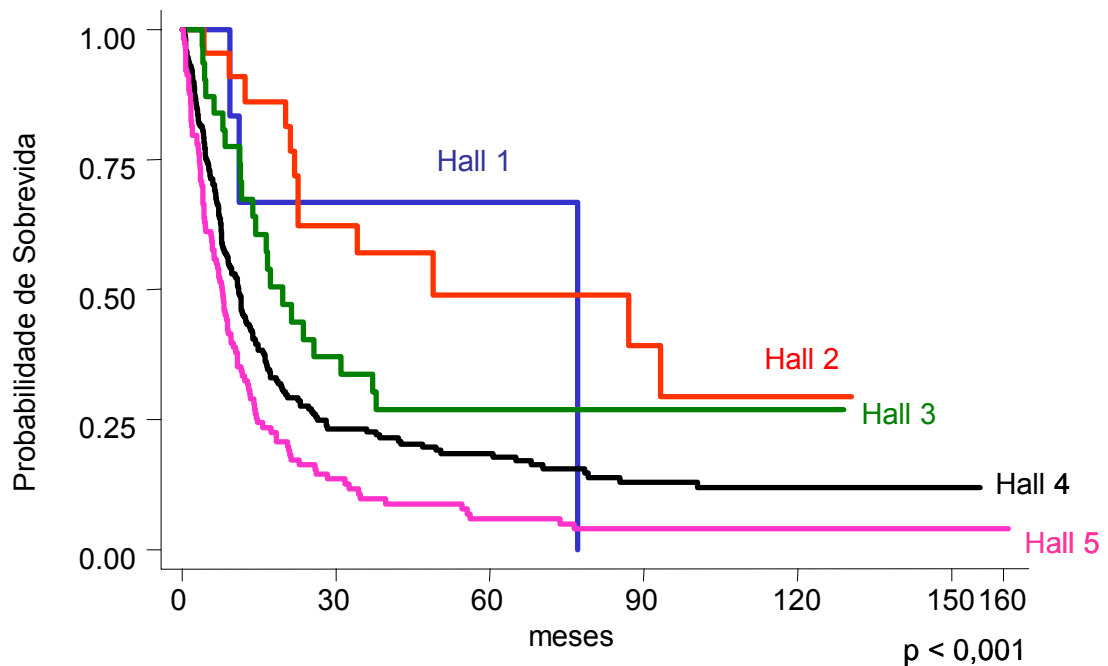


Figura 31 - Correlação entre o estadiamento Hall e a sobrevida global.

5.4.4 Variáveis histopatológicas

A avaliação histopatológica foi realizada a partir de peças de biópsias e, devido à escassez de material, não foi possível a análise de fatores como invasão perineural e vascular. Não foi observada uma correlação entre a sobrevida em 5 anos e o grau de diferenciação (G1: 16,6%; G2: 18,4%; G3: 0%) ($p = 0,5521$) ou infiltrado inflamatório (presente: 17,7%; ausente: 18,2%) ($p = 0,7990$).

5.4.5 Tratamento

Observamos sobrevida significativamente maior nos pacientes que terminaram a radioterapia (término da RT proposta: 20,3%; RT incompleta: 0%), nos pacientes que

receberam doses de RT ≥ 70 Gy (< 60 Gy: 2,9%; 60 a 69Gy: 14,2%; ≥ 70 Gy: 22,4%) ($p < 0,001$) (Figura 32). Os pacientes que receberam RT com AL tiveram sobrevida maior, em comparação ao grupo de pacientes tratados com ^{60}Co (AL: 17,4%; AL + ^{60}Co : 17,8%; ^{60}Co : 5%) ($p = 0,0255$). As variáveis não significativas foram o fracionamento (convencional: 17,9%; HF: 5,5%), quimioterapia (não realizada: 17,4%; neoadjuvante: 17,3%; concomitante: 19,2%), tabagismo durante a RT (ausente: 18%; presente: 22%) (Tabela 18).

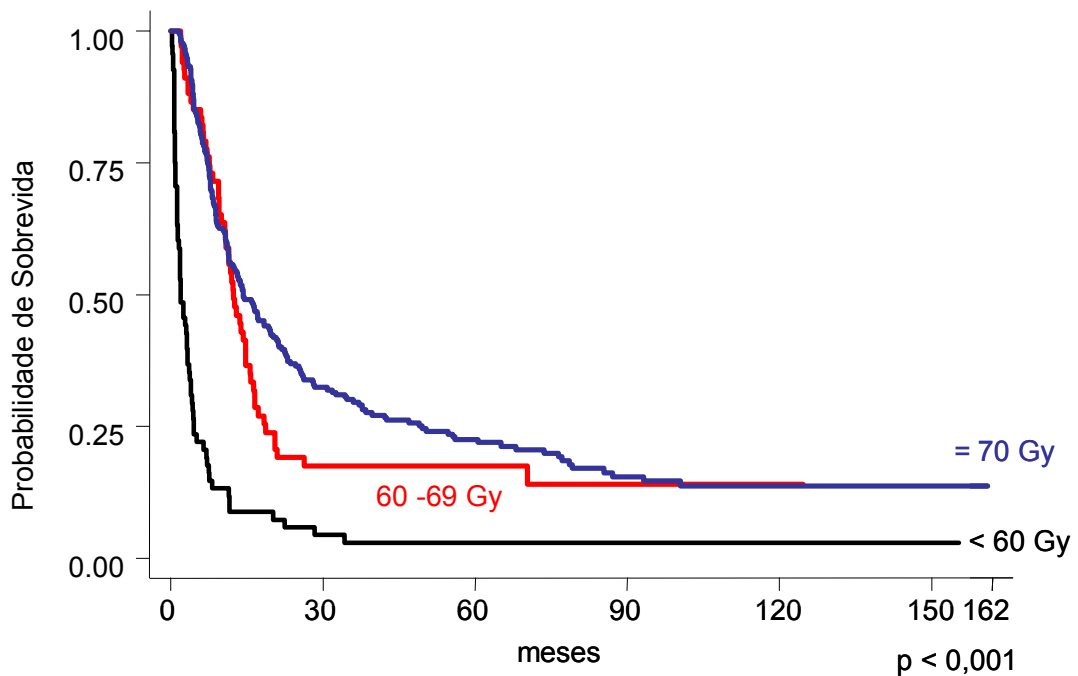


Figura 32 - Correlação entre a dose de radioterapia e a sobrevida global.

Tabela 18 - Probabilidade de sobrevida aos 2 e 5 anos e variáveis de tratamento

Variável	Categoria	N	Sobrevida		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Dose de RT	< 60 Gy	68	4,4	2,9	< 0,001
	60 – 69 Gy	67	19,1	14,2	
	≥ 70 Gy	226	37,0	22,4	
Fracionamento	Convencional	307	28,7	17,9	0,3653
	HF	26	16,4	5,5	
Aparelho de RT	AL	224	26,7	17,4	0,0255
	⁶⁰ Co	20	5,0	5,0	
	AL + ⁶⁰ Co	38	32,7	17,8	
Término da RT	Não	48	0,0	0,0	< 0,001
	Sim	313	32,2	20,3	
Tabagismo durante a RT	Não	110	28,2	18,0	0,14
	Sim	126	35,6	22,0	
Quimioterapia	Não	264	28,3	17,4	0,777
	Neoadjuvante	62	25,8	17,3	
	Concomitante	35	28,9	19,2	

RT (radioterapia); AL (acelerador linear); ⁶⁰Co (cobalto); HF (hiperfracionamento). *p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.5 Análise da Sobrevida Livre de Doença

A SLD em 2, 3 e 5 anos foi de 21%, 19,1% e 16,2%, respectivamente (Figura 33). A SLD em 5 anos foi de 13,9% nos pacientes provenientes do Hospital A.C. Camargo e de 17,3% nos pacientes provenientes do Hospital Erasto Gaertner (p = 0,8719).

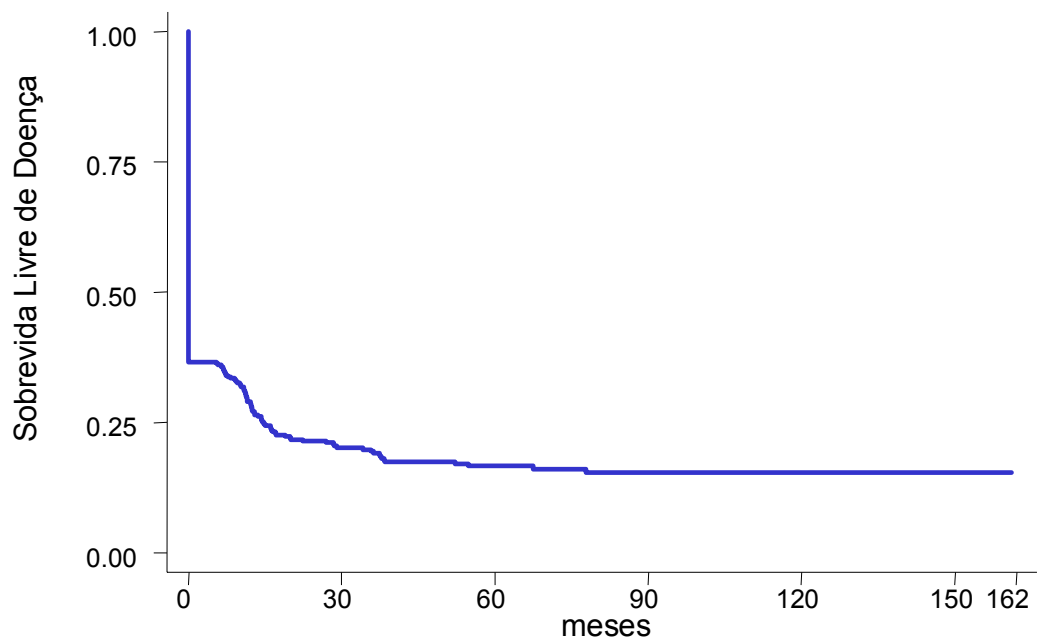


Figura 33 - Sobrevida livre de doença.

5.5.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

A SLD em 2 e 5 anos, de acordo com as variáveis demográficas, está demonstrada na tabela 19. Os valores abaixo descritos são referentes à SLD em 5 anos. Não se observou diferença na SLD em relação ao sexo (mulheres: 27,2%; homens: 14,9%), raça (branca: 16,4%; não branca: 13,5%), idade (≤ 45 anos: 8,6%, 46 – 55 anos: 19%; 56 – 65 anos: 15,8%; 66 – 75 anos: 18,4%; > 75 anos: 6,7%), tabagismo (não tabagistas: 22,2%; tabagistas: 16,4%; ex-tabagistas: 11,4%), etilismo (não etilistas: 19%, etilistas 15,5%, ex- etilistas 17,1%).

Tabela 19 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis demográficas e hábitos de vida

Variável	Categoria	N	SLD		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Sexo	Masculino	322	19,8	14,9	0,0952
	Feminino	39	30,8	27,2	
Raça	Branca	316	20,6	16,4	0,7645
	Não branca	45	24,2	13,5	
Idade (anos)	≤ 45	53	14,0	8,6	0,9021
	46 – 55	103	23,3	19,0	
	56 – 65	128	19,9	15,8	
	66 – 75	62	26,6	18,4	
	> 75	15	6,7	6,7	
Tabagismo	Não	18	22,2	22,2	0,5277
	Sim	305	21,3	16,4	
	História prévia	33	18,2	11,4	
Etilismo	Não	70	22,6	19,0	0,5488
	Sim	195	19,3	15,5	
	História prévia	82	24,4	17,1	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.5.2 Variáveis clínicas

A SLD em 2 e 5 anos, de acordo com as variáveis relacionadas ao paciente está demonstrada na tabela 20. Os valores abaixo descritos são referentes à sobrevida em 5 anos.

As variáveis significativas foram: avaliação do estado geral pelo índice de Zubrod (Zubrod 1: 21,8%; Zubrod 2: 7,1%; Zubrod 3: 5,6%) ($p < 0,001$) (Figura 34), emagrecimento (presente: 13,4%; ausente: 23,5%) ($p = 0,0469$) (Figura 35), comorbidades (presente: 10,9%; ausente: 23,4%) ($p = 0,0146$) (Figura 36), número de comorbidades (0: 23,4%; 1: 8,1%; 2: 15,5%; 3 ou mais: 11,8%) e gravidade dos sintomas pelo modelo de Pugliano (nenhum: 35,5%; estágio leve: 12,3%; moderado: 13,8%; severo: 13,0%) ($p < 0,0047$) (Figura 37).

As variáveis não significativas na análise da SLD foram: tempo de sintomatologia (< 6 meses: 15,4%; ≥ 6 meses: 15,4%), estágio de gravidade dos sintomas pelo modelo de

Piccirillo adaptado (estádio local: 25,1%, estágio extra-local: 16,4%; estágio regional: 11,4%) e nível de hemoglobina ($Hb \leq 12,5$ g/dL: 12,5%; $Hb > 12,5$ g/dL: 18,6%).

Tabela 20 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis clínicas

Variável	Categoria	N	SLD		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Zubrod	0/1	196	26,2	21,8	< 0,001
	2	93	10,6	7,1	
	3	18	22,2	5,6	
Emagrecimento	Ausente	86	27,9	23,5	0,0469
	Presente	243	18,5	13,4	
Presença de comorbidade	Não	152	25,0	23,4	0,0141
	Sim	209	18,2	10,9	
Número de comorbidades	0	152	25,0	23,4	0,0074
	1	133	13,6	8,1	
	2	59	27,1	15,5	
	3	17	11,8	11,8	
Tempo de sintomatologia	< 6 meses	194	19,9	15,4	0,6007
	≥ 6 meses	147	21,2	15,4	
Estádio de Piccirillo adaptado	Local	76	34,2	25,1	0,7474
	Extra-local	136	19,7	16,4	
	Regional	149	15,5	11,4	
Estádio de Pugliano	Nenhum	51	43,7	35,5	0,0047
	Leve	107	17,6	12,3	
	Moderado	128	16,6	13,8	
	Severo	75	18,6	13,0	
Hemoglobina (g/dL)	$\leq 12,5$	117	17,6	12,5	0,2795
	$> 12,5$	233	22,9	18,6	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

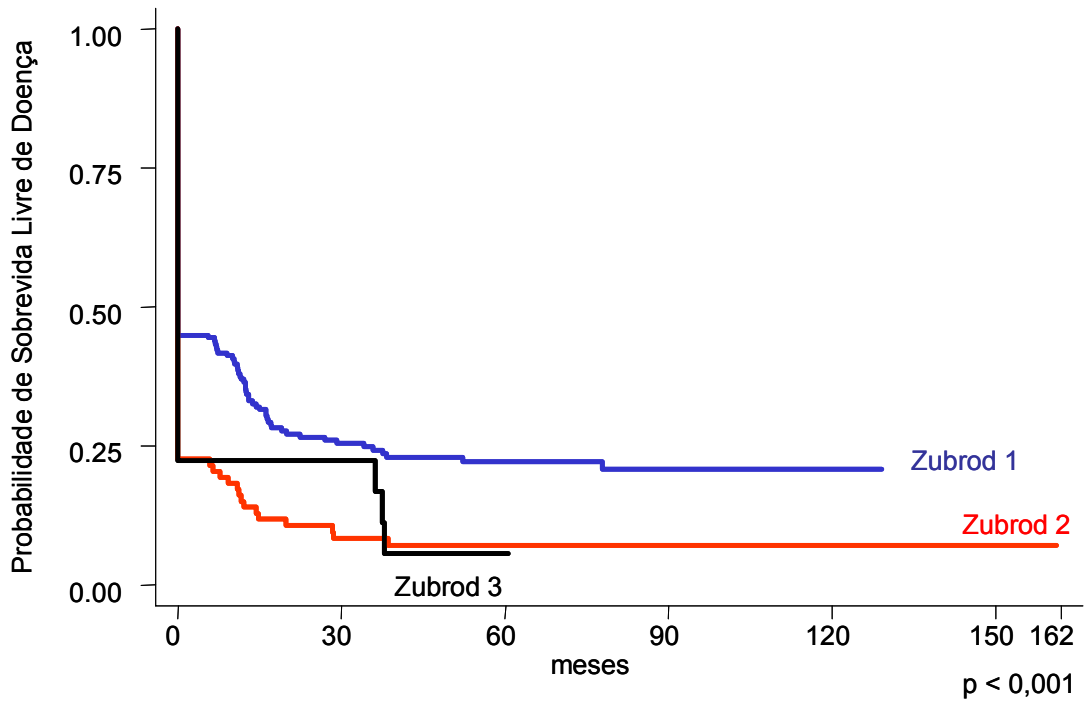


Figura 34 - Correlação entre o índice de Zubrod e a sobrevida livre de doença.

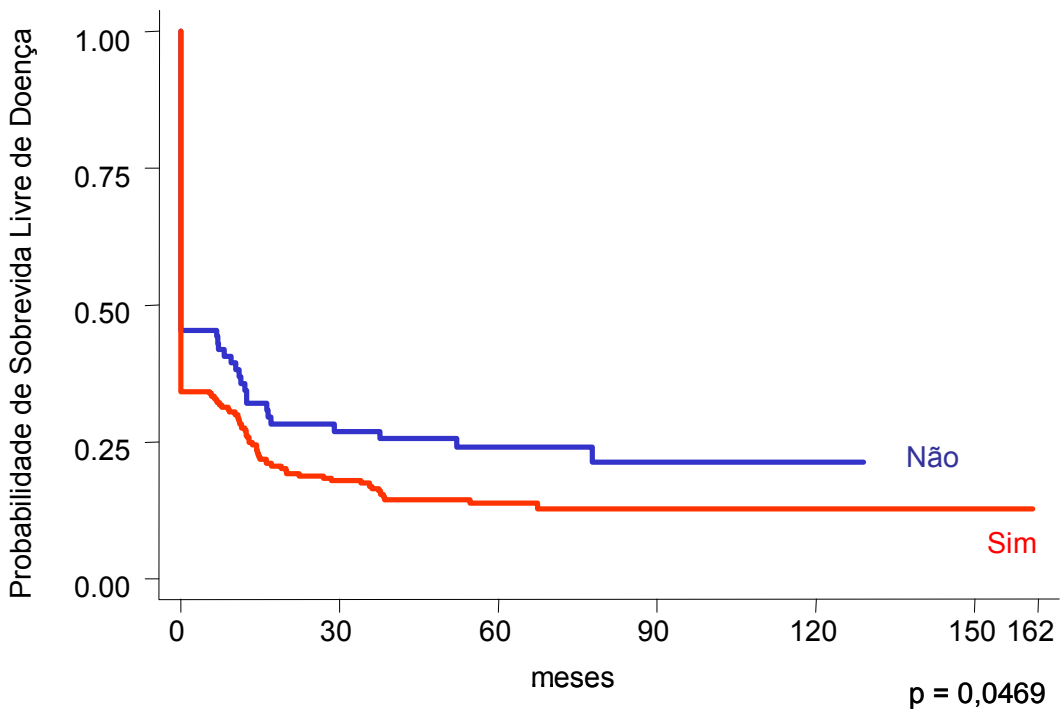


Figura 35 - Correlação entre o emagrecimento e a sobrevida livre de doença.

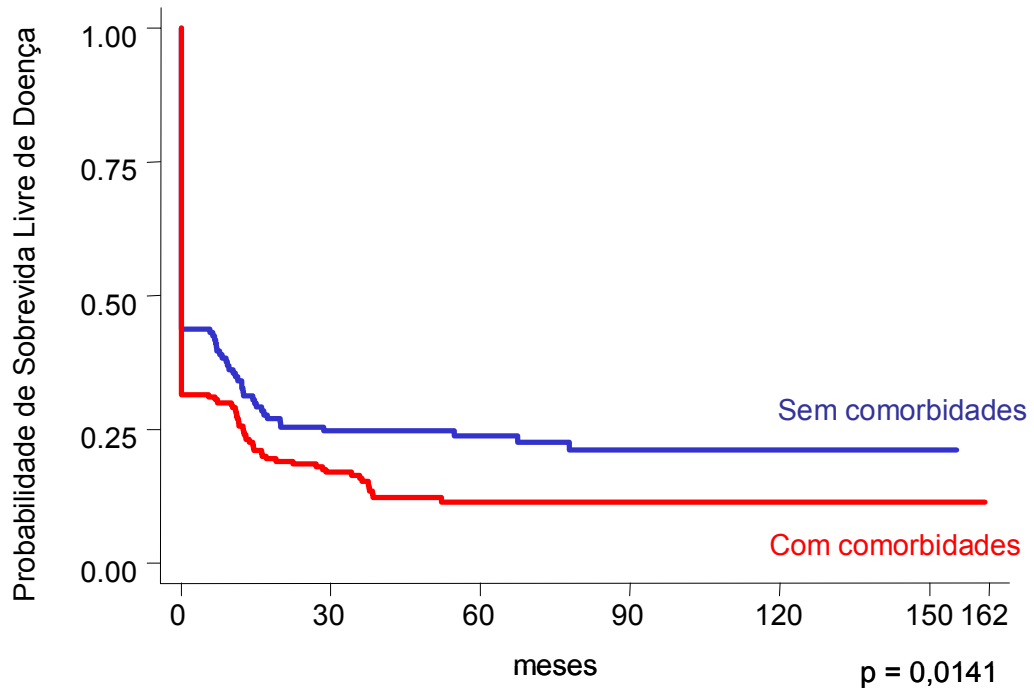


Figura 36 - Correlação entre a presença de comorbidades e a sobrevida livre de doença.

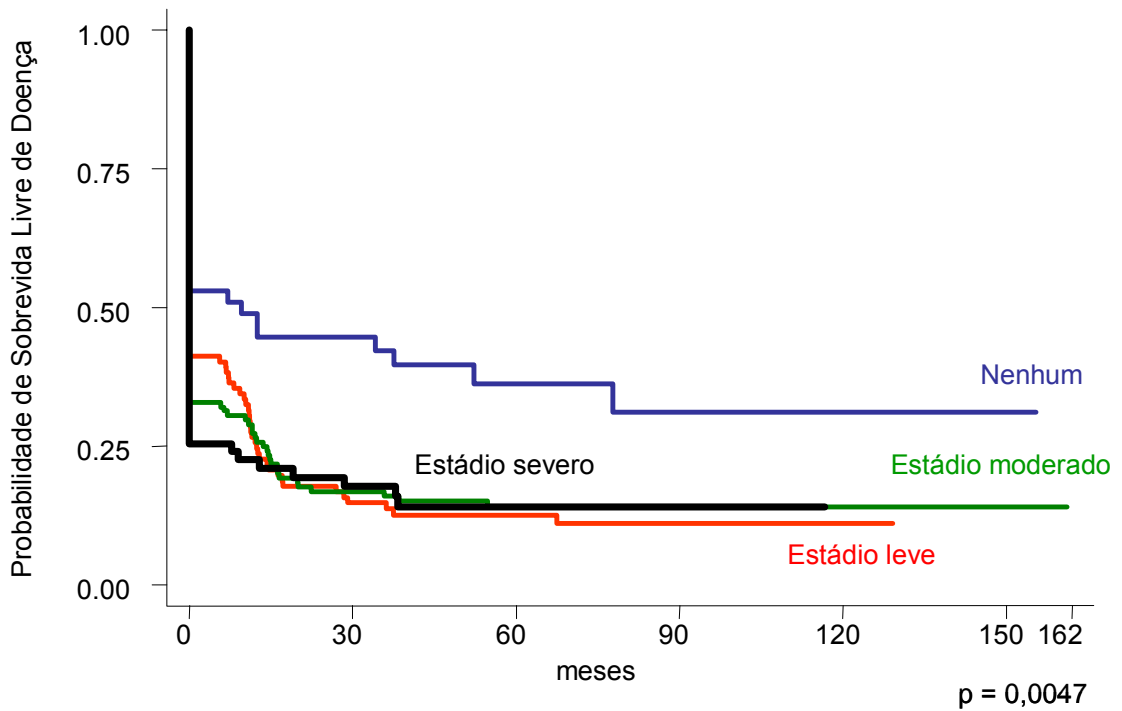


Figura 37 - Correlação entre a sobrevida livre de doença e o estágio de gravidade dos sintomas de Pugliano.

5.5.3 Variáveis relacionadas ao tumor

A SLD em 2 e 5 anos, de acordo com as variáveis relacionadas ao tumor, está disponível na tabela 21. Os valores abaixo descritos são referentes à sobrevida em 5 anos.

Tabela 21 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis do tumor

Variável	Categoria	N	SLD		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Local primário	Tonsila / pilares	169	20,3	14,6	0,0734
	Base da língua	101	21,7	17,6	
	Palato mole e vula/parede	70	26,1	21,2	
	Valécula e parede posterior	21	7,3	7,3	
Aspecto macroscópico	Endofítico	249	19,8	14,6	0,5373
	Exofítico	104	21,7	15,9	
Extensão aos sítios adjacentes	Não	123	27,4	21,1	0,0904
	Boca	95	17,5	14,7	
	Laringe/Hipofaringe	96	18,2	16,9	
	Boca + laringe/ hipofaringe	29	20,7	10,3	
	Nasofaringe	18	11,1	0,0	
Extensão às partes moles e óssea	Não	198	26,1	20,8	0,0057
	Espaço parafaríngeo	28	17,9	10,7	
	Espaço mastigatório	28	4,6	0,0	
	Espaço carotídeo	23	17,4	12,4	
	Óssea	29	18,6	14,9	
	Mais de 1 espaço	16	6,2	6,2	
Mobilidade dos linfonodos	Móvel	154	16,4	14,0	0,0932
	Semi-fixo	34	14,4	10,8	
	Fixo	68	10,3	5,9	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Quanto à localização dos tumores, verificou-se melhor sobrevida nos pacientes com tumores do palato mole, porém sem significância estatística (palato mole: 21,2%; base da língua: 17,6%; tonsila: 14,6%; valécula e parede posterior: 7,3%) ($p = 0,0734$). Não houve diferença estatística na análise do aspecto macroscópico do tumor (endofítico: 14,6%; exofítico: 15,9%) e na extensão aos sítios adjacentes à orofaringe (ausente: 21,1%; extensão à boca: 14,7%; laringe ou hipofaringe: 16,9%; boca associada à laringe ou hipofaringe: 10,3%;

nasofaringe: 0%). A SLD foi menor nos pacientes com LN fixos, porém sem diferença significativa (LN móveis: 14%; LN semi-fixos: 10,8%; LN fixos: 5,9%) ($p = 0,0932$).

Quanto à extensão do tumor às partes moles e óssea, SLD em 5 anos foi menor nos pacientes com envolvimento do espaço mastigatório (ausência de envolvimento: 20,8%; espaço parafaríngeo: 10,7%; espaço carotídeo: 12,4%; envolvimento de mais de 1 espaço: 6,3%; espaço mastigatório: 0%) ($p = 0,0057$).

O estadiamento T (Figura 38) e N (Figura 39) influenciaram de forma significativa a SLD (T1: 50%; T2: 36,1%; T3: 21,1%; T4: 10%; N0: 29,3%; N1: 19,8%; N2a: 20,2%; N2b: 7,7%; N2c: 8,7%; N3: 1,6%) ($p < 0,001$).

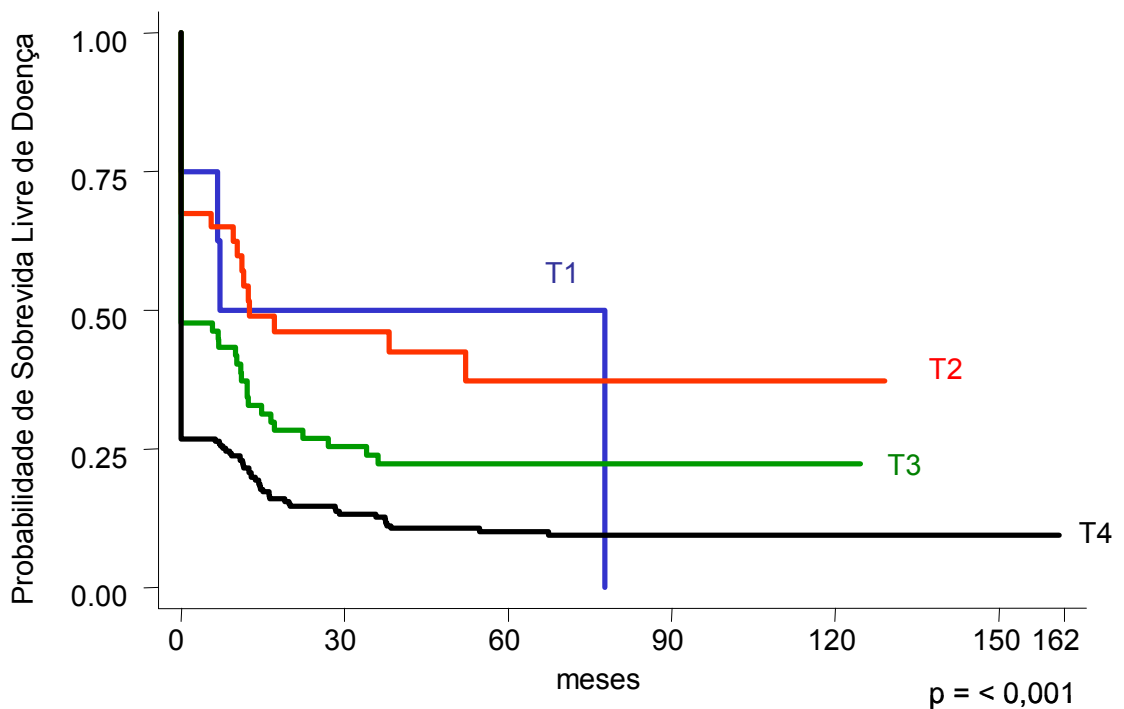


Figura 38 - Correlação entre o estágio T (tumor) e a sobrevida livre de doença.

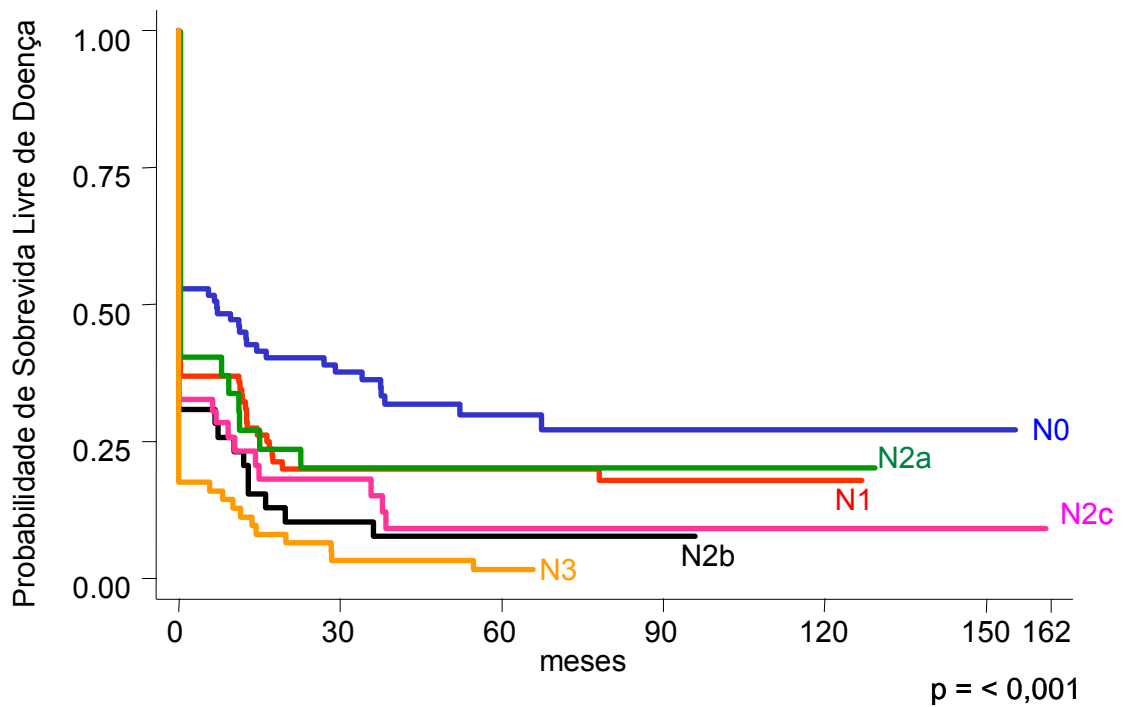


Figura 39 - Correlação entre o estágio N (nódulo) e a sobrevida livre de doença.

Houve correlação significativa da SLD com todos os sistemas de estadiamento avaliados (Tabela 22): TNM (Figura 40), Berg (Figura 41), TANIS 3 (Figura 42), TANIS 4 (Figura 43), Hart (Figura 44), Kiricuta (Figura 45) e Hall (Figura 46).

Tabela 22 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis do tumor (estadiamento)

Variável	Categoria	N	SLD		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Estádio T	T1	8	50,0	50,0	< 0,001
	T2	43	45,2	36,1	
	T3	67	26,9	22,1	
	T4	243	14,4	10,0	
Estádio N	N0	89	39,9	29,3	< 0,001
	N1	89	19,8	19,8	
	N2a	32	20,2	20,2	
	N2b	39	10,3	7,7	
	N2c	49	17,2	8,7	
	N3	63	6,4	1,6	
Estádio TNM	1	6	50,0	50,0	< 0,001
	2	20	58,5	37,6	
	3	46	40,1	35,2	
	4a	226	17,3	13,5	
	4b	63	6,4	1,6	
Berg	1	7	57,1	57,1	< 0,001
	2	33	48,9	36,5	
	3	116	31,0	23,8	
	4	205	9,8	7,1	
TANIS 3	1	56	48,7	38,4	< 0,001
	2	72	31,9	24,5	
	3	233	11,2	7,9	
TANIS 4	1	27	58,2	45,2	< 0,001
	2	29	39,8	31,8	
	3	72	31,9	24,5	
	4	233	11,2	7,9	
Hart	1	39	51,9	42,6	< 0,001
	2	89	33,8	25,1	
	3	83	12,5	11,2	
	4	150	10,5	6,0	
Kiricuta	1	26	56,6	42,2	< 0,001
	2	55	39,3	35,1	
	3	130	18,7	15,0	
	4	150	10,5	6,0	
Hall	1	6	50,0	50,0	< 0,001
	2	22	57,8	40,4	
	3	31	40,5	33,1	
	4	189	20,0	16,8	
	5	113	9,1	4,2	

*p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A. C. Camargo.

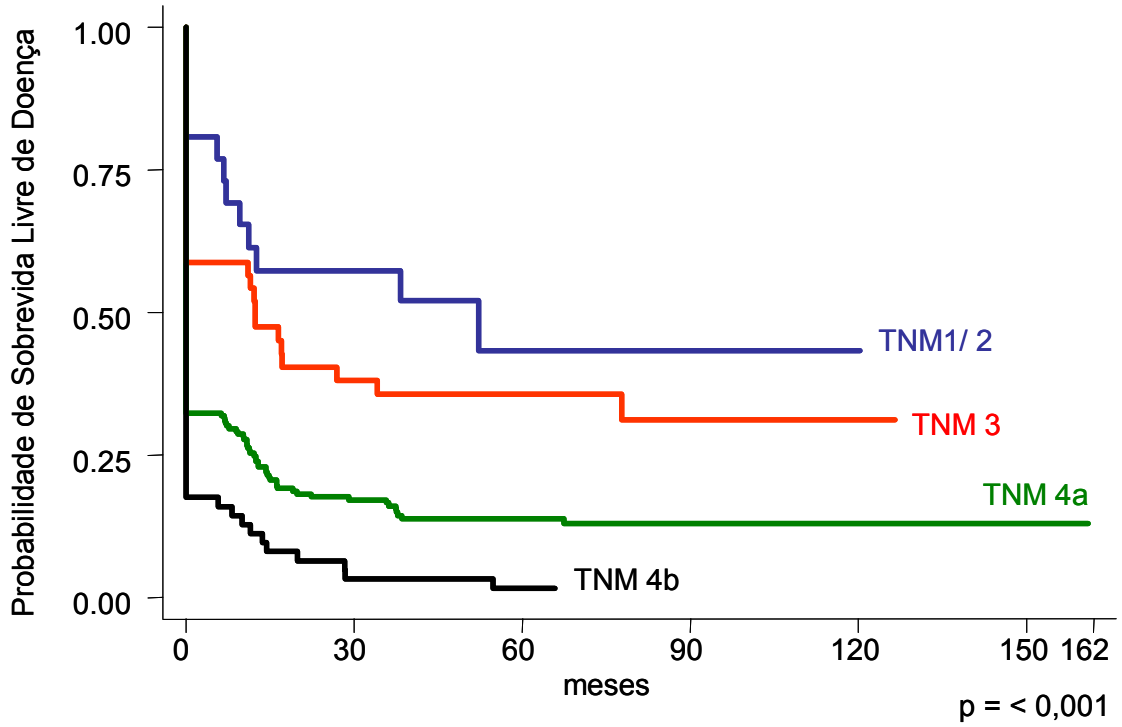


Figura 40 - Correlação entre o estadiamento TNM e a sobrevida livre de doença.

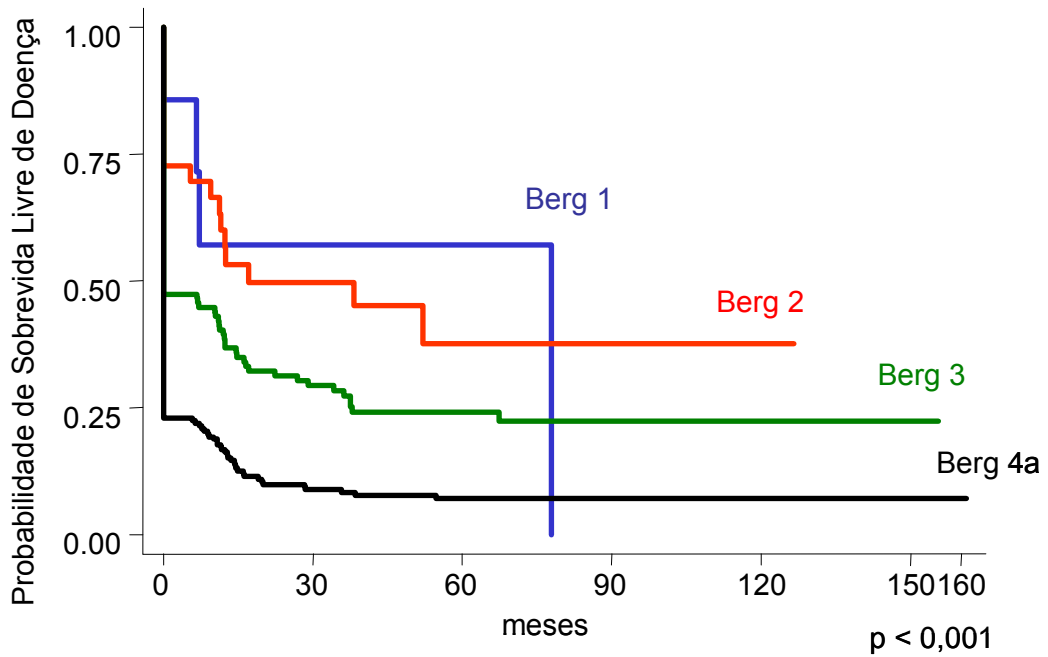


Figura 41 - Correlação entre o estadiamento Berg e a sobrevida livre de doença.

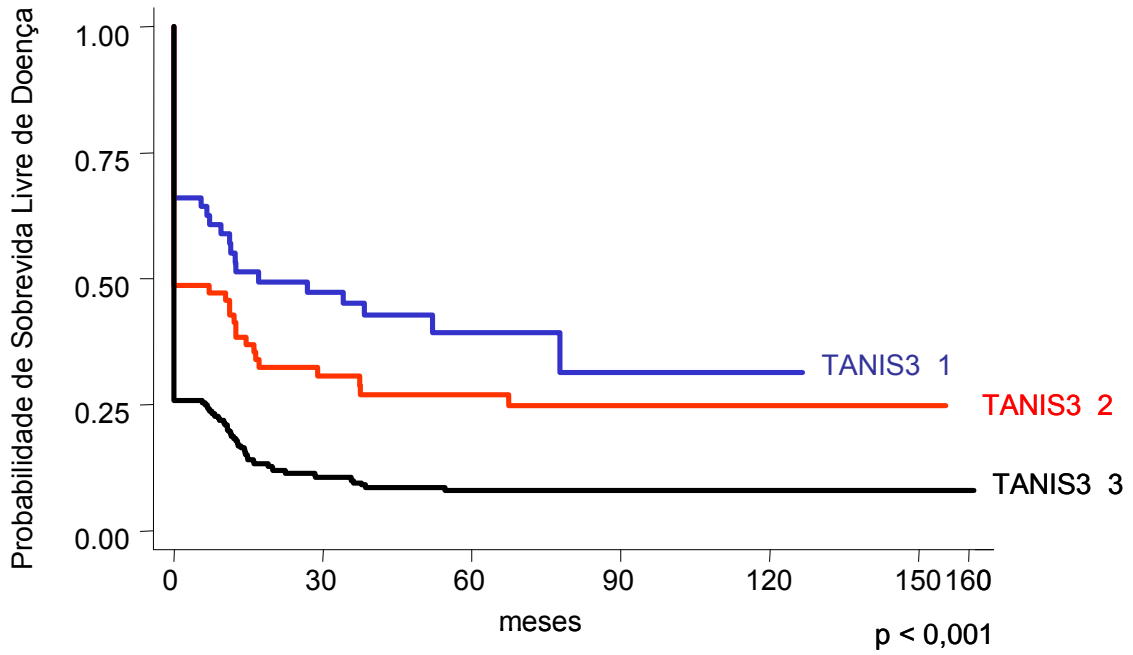


Figura 42 - Correlação entre o estadiamento TANIS 3 e a sobrevida livre de doença.

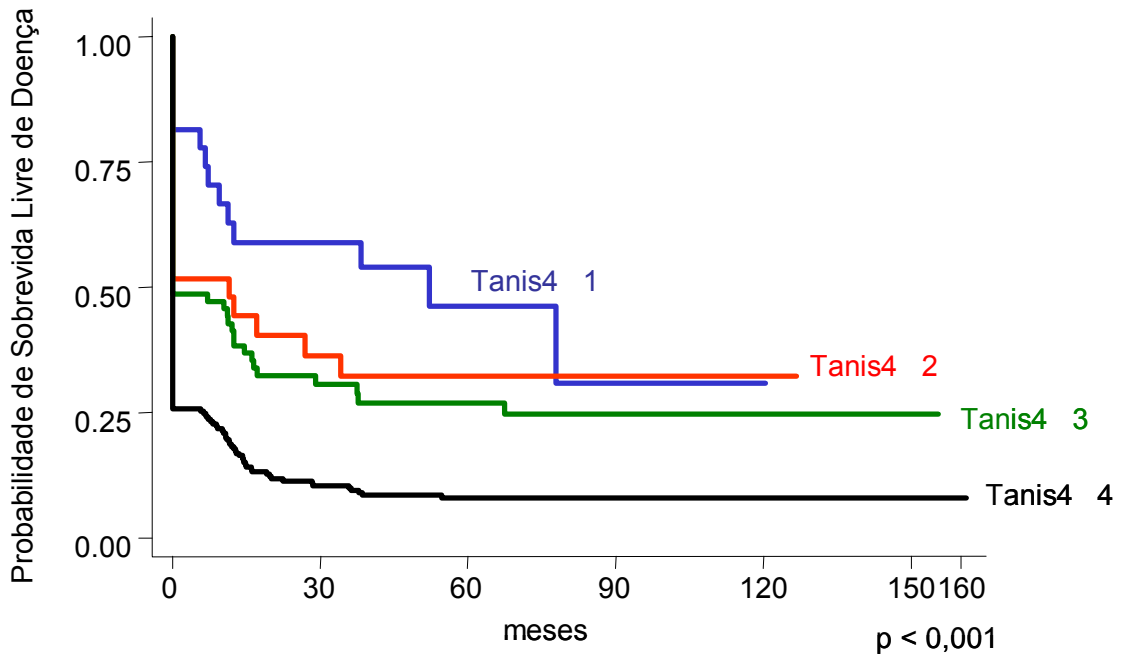


Figura 43 - Correlação entre o estadiamento TANIS 4 e a sobrevida livre de doença.

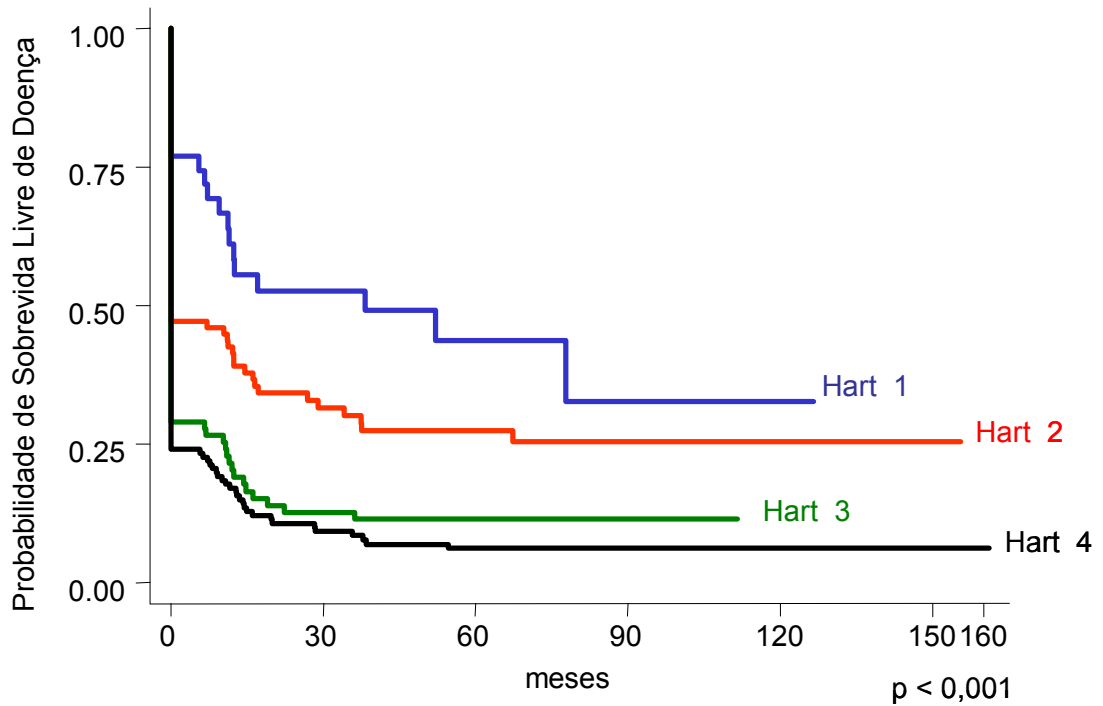


Figura 44 - Correlação entre o estadiamento Hart e a sobrevida livre de doença.

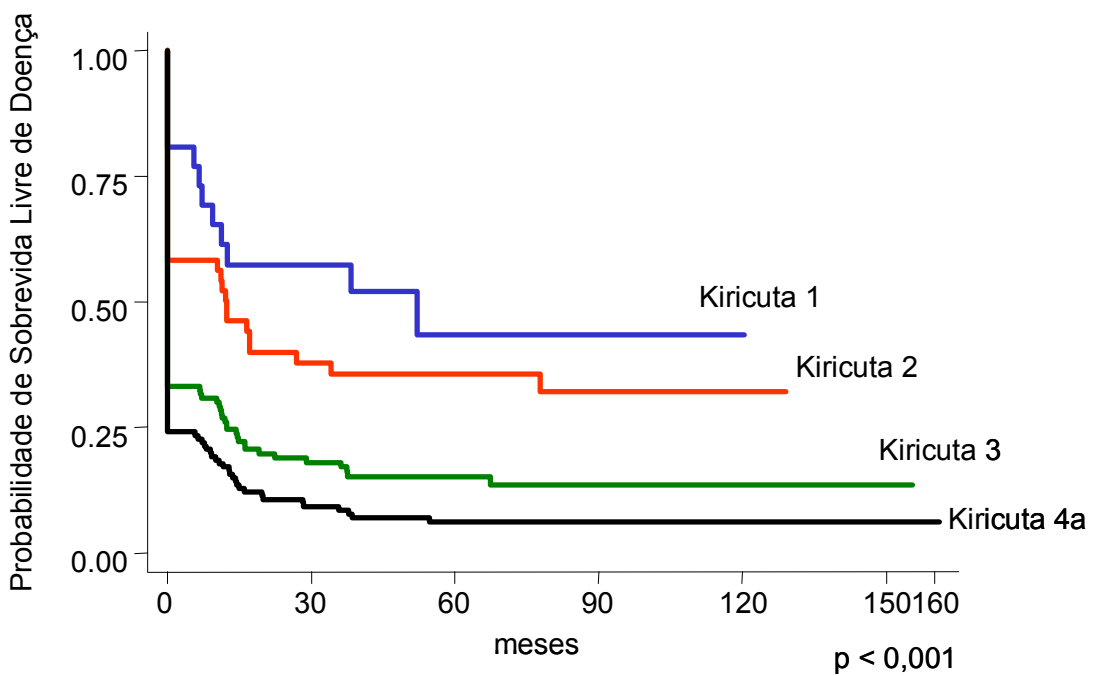


Figura 45 - Correlação entre o estadiamento Kiricuta e a sobrevida livre de doença.

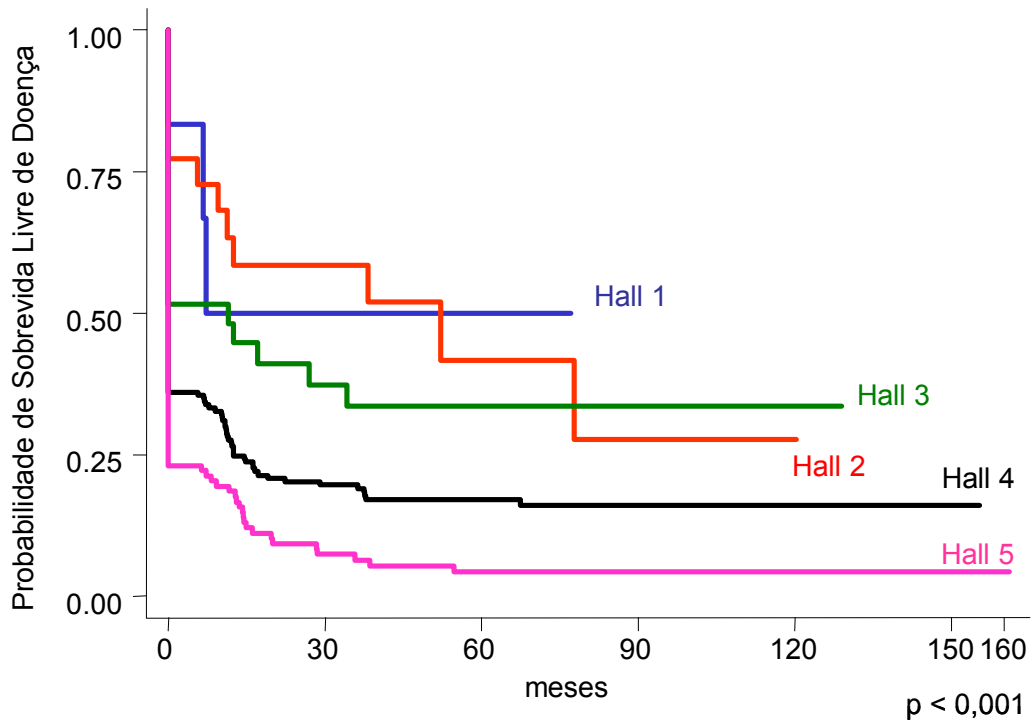


Figura 46 - Correlação entre o estadiamento Hall e a sobrevida livre de doença.

5.5.4 Variáveis histopatológicas

A avaliação anátomopatológica foi realizada em peças de biópsias e devido à escassez de material, não foi possível a análise de fatores como invasão perineural e vascular. Não foi observada correlação entre a SLD aos 5 anos e o grau de diferenciação (G1: 16,6%; G2: 17,6%; G3: 9,8%) ($p = 0,6133$), ou infiltrado inflamatório (presente: 17,6%; ausente: 9,1%) ($p = 0,4144$).

5.5.5 Variáveis de tratamento

Observamos sobrevida significativamente maior nos pacientes que terminaram a radioterapia (término da RT proposta: 18,7%; RT incompleta: 0%) e nos pacientes que receberam doses de RT ≥ 70 Gy (< 60 Gy: 2,9%; 60 a 69Gy: 16,3%; ≥ 70 Gy: 20,4%) ($p < 0,001$) (Figura 47). As variáveis não significativas foram o fracionamento (convencional: 16%; HF: 12,8%), quimioterapia (não realizada: 15,4%; neoadjuvante: 16%; concomitante: 22,7%), aparelho de RT (AL: 16,4; ^{60}Co : 5%; AL + ^{60}Co : 16,6%), tabagismo durante a RT (ausente: 13,9%; presente: 21,6%) (Tabela 23).

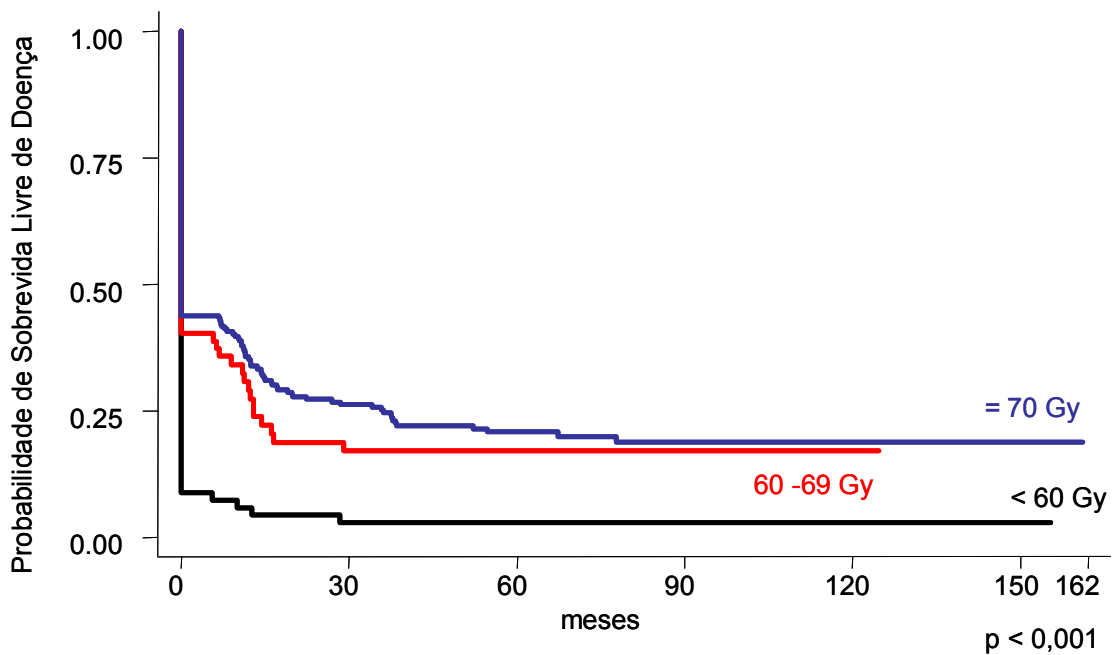


Figura 47 - Correlação entre a dose de radioterapia e a sobrevida livre de doença.

Tabela 23 - Sobrevida livre de doença 2 e 5 anos para as variáveis de tratamento

Variável	Categoria	N	SLD		p-valor*
			2 anos	5 anos	
Dose de RT	< 60 Gy	68	4,4	2,9	< 0,001
	60 – 69 Gy	67	18,2	16,3	
	≥ 70 Gy	226	26,9	20,4	
Fracionamento	Convencional	307	21,0	16,0	0,4645
	HF	26	12,8	12,8	
Aparelho de RT	AL	224	21,2	16,4	0,1293
	⁶⁰ Co	20	5,0	5,0	
	AL + ⁶⁰ Co	38	16,6	16,6	
Tabagismo durante a RT	Não	110	18,2	13,9	0,0649
	Sim	126	27,7	21,6	
Término da RT	Não	48	0,0	0,0	< 0,001
	Sim	313	24,3	18,7	
Quimioterapia	Não	264	20,8	15,4	0,7238
	Neoadjuvante	62	19,4	16,0	
	Concomitante	35	26,1	22,7	

RT (radioterapia); AL (acelerador linear); ⁶⁰Co (cobalto); HF (hiperfracionamento). *p-valor obtido pelo teste de log-rank. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.6 Resposta ao Tratamento

Em 120 pacientes (28,2%) a resposta ao tratamento foi parcial (RP), em 132 pacientes (36,6%) a resposta foi completa (RC) e em 127 pacientes (35,2%) não foi observada resposta alguma ao tratamento ou houve progressão da doença durante o tratamento realizado (53 casos, 14,7%).

5.6.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

A resposta ao tratamento quanto às variáveis demográficas e hábitos de vida está descrita na tabela 24. As variáveis demográficas não tiveram associação com a resposta ao tratamento. Quanto à faixa etária, observou-se maior resposta (RP + RC) nos pacientes com

idade inferior a 75 anos em comparação aos pacientes com idade superior a 75 anos (≤ 45 anos: 61,4%; 46 - 55: 71,8%; 56 - 65: 64,9%; 66 - 75: 64,6%; > 75 anos: 33,3%), sem valor estatístico. Não foi observada diferença de resposta total (RP + RC) quanto ao sexo (feminino: 56,4%; masculino: 65,8%), raça (branca: 64,6%; não branca: 66,7%), tabagismo (não tabagistas: 66,7%; tabagistas: 63,9%; ex-tabagista: 69,7%), e etilismo (não etilista: 62,8%; etilista: 61%; ex-etilista: 73,2%).

Tabela 24 - Associação entre resposta ao tratamento, variáveis demográficas e hábitos de vida

Variável	Categoria	N	Sem	Resposta N (%)		p valor*
				Parcial	Completa	
Sexo	Masculino	322	110 (34,2)	96 (29,8)	116 (36,0)	0,1590
	Feminino	39	17 (43,6)	6 (15,4)	16 (41,0)	
Raça	Branca	316	112 (35,4)	95 (30,1)	109 (34,5)	0,0510
	Não branca	45	15 (33,3)	7 (15,6)	23 (51,1)	
Idade (em anos)	≤ 45	53	21 (39,6)	17 (32,1)	15 (29,3)	0,1690
	46 - 55	103	29 (28,2)	30 (29,1)	44 (42,7)	
	56 - 65	128	45 (35,2)	39 (30,5)	44 (34,4)	
	66 - 75	62	22 (35,5)	13 (21,0)	27 (43,6)	
	> 75	15	10 (66,7)	3 (20,0)	2 (13,3)	
Tabagismo	Não	18	6 (33,3)	2 (11,1)	10 (55,6)	0,1250
	Sim	305	110 (36,1)	83 (27,2)	112 (36,7)	
	Hx prévia	33	10 (30,3)	14 (42,4)	9 (27,3)	
Etilismo	Não	70	26 (37,1)	15 (21,4)	29 (41,4)	0,2120
	Sim	195	76 (39,0)	55 (28,2)	64 (32,8)	
	Hx prévia	82	22 (26,8)	24 (29,3)	36 (43,9)	

*p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado / NA: não avaliável. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.6.2 Variáveis clínicas

A resposta ao tratamento quanto às variáveis clínicas está descrita na tabela 25. As variáveis que apresentaram correlação com a resposta foram: estado geral (Zubrod), emagrecimento, presença de comorbidades, estádios de gravidade dos sintomas (Piccirillo adaptado e Pugliano).

Tabela 25 - Associação entre resposta ao tratamento e as variáveis clínicas

Variável	Categoria	N	Resposta N (%)			p valor*
			Sem	Parcial	Completa	
Zubrod	0/1	196	51 (26,0)	57 (29,1)	88 (44,9)	< 0,001
	2	93	47 (50,5)	25 (26,9)	21 (22,6)	
	3	18	11 (61,1)	3 (16,7)	4 (22,2)	
Emagrecimento	Não	86	21 (24,4)	26 (30,2)	39 (45,3)	0,0480
	Sim	243	94 (38,7)	66 (27,2)	83 (34,2)	
Comorbidades	Não	152	38 (25,0)	47 (30,9)	66 (43,7)	0,0030
	Sim	209	89 (42,4)	55 (26,2)	66 (31,4)	
Número de comorbidades	0	152	38 (25,0)	47 (30,9)	66 (43,7)	0,0120
	1	133	61 (45,9)	36 (27,1)	36 (27,1)	
	2	59	20 (33,9)	15 (25,4)	24 (40,7)	
	3	17	8 (47,1)	4 (23,5)	5 (29,4)	
Estádio de Piccirillo adaptado	Local	76	18 (23,7)	16 (21,0)	42 (55,3)	0,0050
	Extra-local	136	51 (37,5)	40 (29,4)	45 (33,1)	
	Regional	149	58 (38,9)	46 (30,9)	45 (30,2)	
Estádio de Pugliano	Nenhum	51	8 (15,7)	16 (31,4)	27 (52,9)	0,0030
	Leve	107	38 (35,5)	25 (23,4)	44 (41,1)	
	Moderado	128	44 (34,4)	42 (32,8)	42 (32,8)	
	Severo	75	37 (49,3)	19 (25,3)	19 (25,3)	
Hemoglobina (g/dL)	≤ 12,5	117	47 (40,2)	30 (25,6)	40 (34,2)	0,3770
	> 12,5	233	76 (32,6)	67 (28,7)	90 (38,6)	

*p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado / NA: não avaliável.

As taxas de resposta ao tratamento (RP + RC), foram: índice de Zubrod (Zubrod 1: 74%; Zubrod 2: 49,5%; 38,9%) ($p < 0,001$), emagrecimento (ausente: 75,5%; presente: 61,4%) ($p = 0,048$), presença de comorbidades (ausente: 74,6%; presente: 57,6%) ($p = 0,003$), estágio de gravidade dos sintomas Piccirillo adaptado (estádio local: 76,3%; estágio extra-local: 62,5%; regional: 61,1%) ($p = 0,005$), estágio de gravidade dos sintomas Pugliano (nenhum: 84,3%; estágio leve: 64,5%; estágio moderado: 65,6%; estágio severo: 50,6%) ($p = 0,003$). Em ambos os modelos de avaliação do estágio a gravidade dos sintomas (Piccirillo adaptado e Pugliano), as taxas de resposta completa foram progressivamente menores nos estádios mais avançados. O nível de hemoglobina não se mostrou significativo na avaliação

da resposta ao tratamento, apesar de terem sido observadas taxas maiores de resposta geral (67,3%) nos pacientes com Hb > 12,5 g/dL, em comparação aos pacientes com Hb ≤ 12,5 g/dL (59,8%).

5.6.3 Variáveis relacionadas ao tumor

A resposta ao tratamento quanto às variáveis relacionadas ao tumor, está descrita na tabela 26. As variáveis relacionadas, com significância em relação à resposta ao tratamento, foram as características macroscópicas do tumor, o local primário e a extensão aos sítios adjacentes à orofaringe. As taxas de resposta ao tratamento (RP + RC), foram: aspecto macroscópico do tumor (exofítico: 75%; endofítico: 60,2%) ($p = 0,022$), local primário do tumor (palato mole: 71,4%, tonsilas: 63,9%; base da língua: 52,3%; valécula e parede posterior: 61,9%) ($p = 0,022$), extensão além da orofaringe (ausente: 77,4%; boca: 60%; laringe ou hipofaringe: 58,3%; boca + laringe ou hipofaringe: 55,1%; nasofaringe: 61,1%). Nos tumores da valécula e parede posterior as taxas de resposta completa foram inferiores aos demais sub-sítios da orofaringe ($p = 0,011$). A análise da resposta quanto à extensão externa do tumor, apesar de não significativa, mostrou resposta completa maior nos pacientes com doença sem extensão aos espaços adjacentes (43,9%), em comparação aos demais grupos. Quanto à mobilidade dos linfonodos observou-se menores taxas de resposta (RP + RC) nos pacientes com LN fixos (51,5%), em comparação aos pacientes com LN móveis (61%) e semi-fixos (67,7%), porém sem significância estatística.

Tabela 26 - Associação entre resposta ao tratamento e variáveis do tumor

Variável	Categoria	N	Resposta N (%)			p valor*
			Sem	Parcial	Completa	
Local Primário	Tonsilas	169	61 (36,1)	50 (29,6)	58 (34,3)	0,022
	Base da língua	101	38 (37,6)	26 (25,7)	37 (26,6)	
	Palato mole/úvula	70	20 (28,6)	15 (21,4)	35 (50,0)	
	Valécua e parede posterior	21	8 (38,1)	11 (52,4)	2 (9,5)	
Aspecto macroscópico	Endofítico	249	99 (39,8)	63 (25,3)	87 (34,9)	0,022
	Exofítico	104	26 (25,0)	37 (35,6)	41 (39,4)	
Extensão além da orofaringe	Não	123	29 (23,6)	32 (27,0)	62 (50,4)	0,011
	Boca	95	38 (40,0)	29 (30,5)	28 (29,5)	
	Laringe/hipofaringe	96	40 (41,7)	30 (31,2)	26 (27,1)	
	Boca+					
	laringe/hipofaringe	29	13 (44,8)	5 (17,2)	11 (37,9)	
Extensão às partes moles e óssea	Não	198	59 (29,8)	52 (26,3)	87 (43,9)	NA
	Espaço parafaríngeo	28	12 (42,8)	6 (21,4)	10 (35,7)	
	Espaço mastigatório	28	18 (64,3)	7 (25,0)	3 (10,7)	
	Espaço carotídeo	23	8 (37,8)	8 (34,8)	7 (30,4)	
	Óssea	29	10 (34,5)	10 (34,5)	9 (31,0)	
	Mais de 1 espaço	16	9 (56,2)	5 (31,2)	2 (12,5)	
Mobilidade dos linfonodos	Móvel	154	60 (39,0)	41 (26,6)	53 (34,4)	0,230
	Semi-fixo	34	11 (32,4)	14 (41,2)	9 (26,5)	
	Fixo	68	33 (48,5)	18 (26,5)	17 (25,0)	

*p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado / NA: não avaliável. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Tabela 27 - Associação entre resposta ao tratamento e as variáveis do tumor – estadiamento

Variável	Categoria	N	Resposta N (%)			p valor*
			Sem	Parcial	Completa	
Estádio T	T1	8	0 (0,0)	2 (25,0)	6 (75)	NA
	T2	43	7 (16,3)	7 (16,3)	29 (67,4)	
	T3	67	14 (20,9)	21 (31,3)	32 (47,8)	
	T4	243	106 (43,6)	72 (29,6)	65 (26,8)	
Estádio N	N0	89	17 (19,1)	25 (28,1)	47 (52,8)	0,002
	N1	89	37 (41,6)	19 (21,3)	33 (37,1)	
	N2a	32	12 (37,5)	7 (21,9)	13 (40,6)	
	N2b	39	16 (41,0)	11 (28,2)	12 (30,8)	
	N2c	49	17 (34,7)	16 (32,6)	16 (32,6)	
	N3	63	28 (44,4)	24 (38,1)	11 (17,5)	
TNM	1	6	0 (0,0)	1 (16,7)	5 (83,3)	< 0,0001
	2	20	1 (5,0)	3 (15,0)	16 (80,0)	
	3	46	9 (19,6)	10 (21,7)	27 (58,7)	
	4	289	117 (40,5)	88 (30,4)	84 (29,1)	
Berg	1	7	0 (0,0)	1 (14,3)	6 (85,7)	< 0,0001
	2	33	4 (12,1)	5 (15,2)	24 (72,7)	
	3	116	25 (21,6)	36 (31,0)	55 (47,4)	
	4 a	205	98 (47,8)	60 (29,3)	47 (22,9)	
TANIS 3	1	56	8 (14,3)	11 (19,6)	37 (66,1)	< 0,0001
	2	72	16 (22,2)	21 (29,2)	35 (48,6)	
	3	233	103 (44,2)	70 (30,0)	60 (25,8)	
TANIS 4	1	27	1 (3,7)	4 (14,8)	22 (81,5)	< 0,0001
	2	29	7 (24,1)	7 (24,1)	15 (51,7)	
	3	72	16 (22,2)	21 (29,2)	35 (48,6)	
	4	233	103 (44,2)	70 (30,0)	60 (25,8)	
Hart	1	39	4 (10,3)	5 (12,8)	30 (76,9)	< 0,0001
	2	89	20 (22,5)	27 (30,3)	42 (47,2)	
	3	83	36 (43,7)	23 (27,7)	24 (28,9)	
	4	150	67 (44,7)	47 (31,3)	36 (24,0)	
Kiricuta	1	26	1 (3,8)	4 (15,4)	21 (80,8)	< 0,0001
	2	55	11 (20,0)	12 (21,8)	32 (58,2)	
	3	130	48 (36,9)	39 (30,0)	43 (33,1)	
	4 a	150	67 (44,7)	47 (31,3)	36 (24,0)	
Hall	1	6	0 (0,0)	1 (16,7)	5 (83,3)	< 0,0001
	2	22	1 (4,6)	4 (18,2)	17 (77,3)	
	3	31	8 (25,8)	7 (22,6)	16 (51,6)	
	4	189	67 (35,4)	54 (28,6)	68 (36,0)	
	5	113	51 (45,1)	36 (31,9)	26 (23,0)	

*p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado / NA: não avaliável. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.6.4 Variáveis histopatológicas

Não se observou correlação do grau de diferenciação com a resposta ao tratamento. As demais variáveis histopatológicas não puderam ser avaliadas devido à escassez do material analisado. Alguma resposta (RP + RC) foi observada em 59% dos tumores grau 1, 65% no grau II e 78% dos tumores grau 3 ($p = 0,227$).

5.6.5 Variáveis de tratamento

A resposta ao tratamento quanto às variáveis relacionadas ao tratamento está descrita na tabela 28. A resposta completa foi maior nos pacientes que receberam dose de radioterapia acima de 70Gy (< 60 Gy: 8,8%; 60 – 69 Gy: 40,3%; ≥ 70 Gy: 43,8%) ($P < 0,001$). As variáveis não significativas na análise da resposta do tratamento foram a modalidade de quimioterapia, fracionamento e aparelho utilizados na radioterapia. As taxas de resposta (RP + RC) foram: quimioterapia (não realizada: 64,8%; quimioterapia neoadjuvante: 62,9%; quimioterapia concomitante: 68,5%), tipo fracionamento (HF: 77%; RT convencional: 55,2%), aparelho de RT (AL: 66,1%; AL + ^{60}Co : 73,7%; ^{60}Co : 40%). Quanto ao tabagismo durante a radioterapia, apurou-se que 77% dos pacientes que persistiram fumando apresentaram algum grau de resposta em comparação a 61,8% naqueles que abandonaram o hábito, antes do início da radioterapia ($p = 0,035$).

Entre os pacientes vivos após o término do tratamento as taxas de resposta foram de 91,7% (RC) e 8,3% (RP), enquanto que os pacientes com óbito pela doença obtiveram RC de 22,8%, RP de 33,2% e sem resposta em 25,6% dos casos.

Tabela 28 - Associação entre resposta ao tratamento e as variáveis de tratamento

Variável	Categoria	N	Resposta N (%)			p valor*
			Sem	Parcial	Completa	
Dose RT	< 6000	68	57 (83,8)	5 (7,4)	6 (8,8)	< 0,001
	6000 – 6999	67	13 (19,4)	27 (40,3)	27 (40,3)	
	≥ 7000	226	57 (25,2)	70 (31,0)	99 (43,8)	
Fracionamento	Convencional	307	107 (34,8)	89 (29,0)	111 (26,2)	0,419
	Hiperfracionada	26	6 (23,1)	10 (38,5)	10 (38,5)	
Aparelho de RT	AL	224	76 (33,9)	67 (29,9)	81 (36,2)	0,095
	AL + ⁶⁰ Co	38	10 (6,3)	11 (29,0)	17 (44,7)	
	⁶⁰ Co	20	12 (60,0)	5 (25,0)	3 (15,0)	
Tabagismo durante RT	Não	110	42 (38,2)	28 (25,4)	40 (36,4)	0,035
	Sim	126	29 (23,0)	36 (28,6)	61 (48,4)	
Quimioterapia	Não	264	93 (35,2)	75 (28,4)	96 (36,4)	0,976
	Neoadjuvante	62	23 (37,1)	16 (25,8)	23 (37,1)	
	Concomitante	35	11 (31,4)	11 (31,4)	13 (37,1)	

RT (radioterapia); AL (acelerador linear); ⁶⁰Co (cobalto); HF (hiperfracionamento). *p-valor obtido pelo teste de frequências do qui-quadrado / NA: não avaliável. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.7 Análise Multivariada

As variáveis incluídas no modelo ajustado por idade (Tabela 29) foram: sexo, etilismo, Zubrod, emagrecimento, comorbidades, tempo de sintomatologia, estágio de severidades dos sintomas (Piccirillo adaptado e Pugliano), hemoglobina, aspecto macroscópico do tumor, local primário do tumor, extensão do tumor às partes moles e óssea, mobilidade dos linfonodos, estágio T, estágio N, estágio TNM, demais sistemas de estadiamento (Berg, TANIS 3, TANIS 4, Hart, Kiricuta, Hall), dose da radioterapia, tabagismo durante a radioterapia e quimioterapia. O HR foi ajustado por idade (≤ 45 ; 46-55; 56-65; 66-75; > 75).

Tabela 29 - Variáveis incluídas no modelo de regressão de Cox, com as respectivas categorias e distribuição de pacientes

Variável	Categoria	N	Variável	Categoria	N
Sexo	Masculino	322	Idade (anos)	≤ 45	53
	Feminino	39		46 – 55	103
Etilismo	Não / ex- etilista	152		56 – 65	128
				66 - 75	62
				> 75	15
Emagrecimento	Ausente	86	Índice de Zubrod	0/1	196
	Present	243		2	93
				3	18
Tempo de Sintomatologia	≤ 6 meses	194	Comorbidades	Ausente	152
	> 6 meses	147		Presente	209
Estádio de gravidade dos sintomas (Piccirillo adaptado)	Local	76	Estádio de gravidade dos sintomas (Pugliano)	Nenhum	51
	Extra-local	136		Leve	107
	Regional	149		Moderado	128
Severo				75	
Hemoglobina (g/dL)	≤ 12,5	117	Aspecto macroscópico	Exofítico	104
	> 12,5	233		Endofítico	249
Local primário do tumor	Palato mole	70	Extensão às partes moles/ óssea	Não	198
	Demais sub-sítios	291		Sim	124
Tabagismo durante a RT	Não	110	Mobilidade dos LN	Móvel	154
	Sim	126		Fixo/ semi-fixo	102
Estádio T	T1	8	Estádio N	N0	89
	T2	43		N1	89
	T3	67		N2a /N2b / N2c	120
	T4	243		N3	63
Estádio TNM	1 + 2	26	Berg	1 + 2	40
	3	46		3	116
	4a	226		4	205
	4b	63			
TANIS 3	1	56	Hart	1	39
	2	72		2	89
	3	233		3 + 4	233
TANIS 4	1	27	Kiricuta	1	26
	2	29		2	55
	3	72		3	130
	4	233		4	150
Dose de RT	< 70 Gy	135	QT	Não	264
	≥ 70 Gy	266		Neoadjuvante	62
				Concomitante	35

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

O risco relativo para as variáveis significativas, na análise multivariada, e categorias foram: Zubrod (Zubrod 2: 1,92; Zubrod 3: 2,31), estágio de gravidade dos sintomas segundo o modelo de Pugliano (estádio 1: 2,08; estágio 2: 2,11; estágio 3: 2,43), comorbidades (presente: 1,5), sistema de estadiamento de Berg (estádio III: 1,82; estágio IV: 3,40) e a dose de radioterapia utilizada (< 70Gy:1,0; ≥ 70Gy: 0,50) (Tabela 30).

Tabela 30 - Riscos relativos de morte e respectivos intervalos de confiança de 95% estimados pelo modelo de regressão de Cox

Variável	Categoria	HR bruto (95% IC)	HR ajustado (95% IC)
Zubrod	1	1,0 (ref)	1,0 (ref)
	2	1,92 (1,5– 2,5)	1,49 (1,1 – 2,0)
	3	2,31 (1,4 – 3,8)	1,94 (1,2 – 3,3)
Pugliano	Nenhum	1,0 (ref)	1,0 (ref)
	Estádio leve	2,08 (1,4 – 3,1)	1,33 (0,8 – 2,2)
	Estádio moderado	2,11 (1,4 – 3,1)	1,27 (0,8 – 2,1)
	Estádio severo	2,43 (1,6 – 3,7)	1,57 (0,9 – 2,7)
Comorbidades	Não	1,0 (ref)	1,0 (ref)
	Sim	1,50 (1,2 – 1,9)	1,27 (1,0 – 1,7)
Berg	Estádio 1 e 2	1,0 (ref)	1,0 (ref)
	Estádio 3	1,82 (1,2 – 2,9)	1,89 (1,1 – 3,2)
	Estádio 4	3,40 (2,2 – 5,3)	2,99 (1,8 – 4,9)
Dose de RT	< 70 Gy	1,0 (ref)	1,0 (ref)
	≥ 70 Gy	0,50 (0,4 – 0,6)	0,46 (0,4 – 0,6)

HR ajustado por idade (≤45 ; 46-55; 56-65; 66-75; >75). Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

5.8 Análise dos Sistemas de Estadiamento

Para fim exploratório foi feito o gráfico da sobrevida para cada sistema de estadiamento (Figura 48).

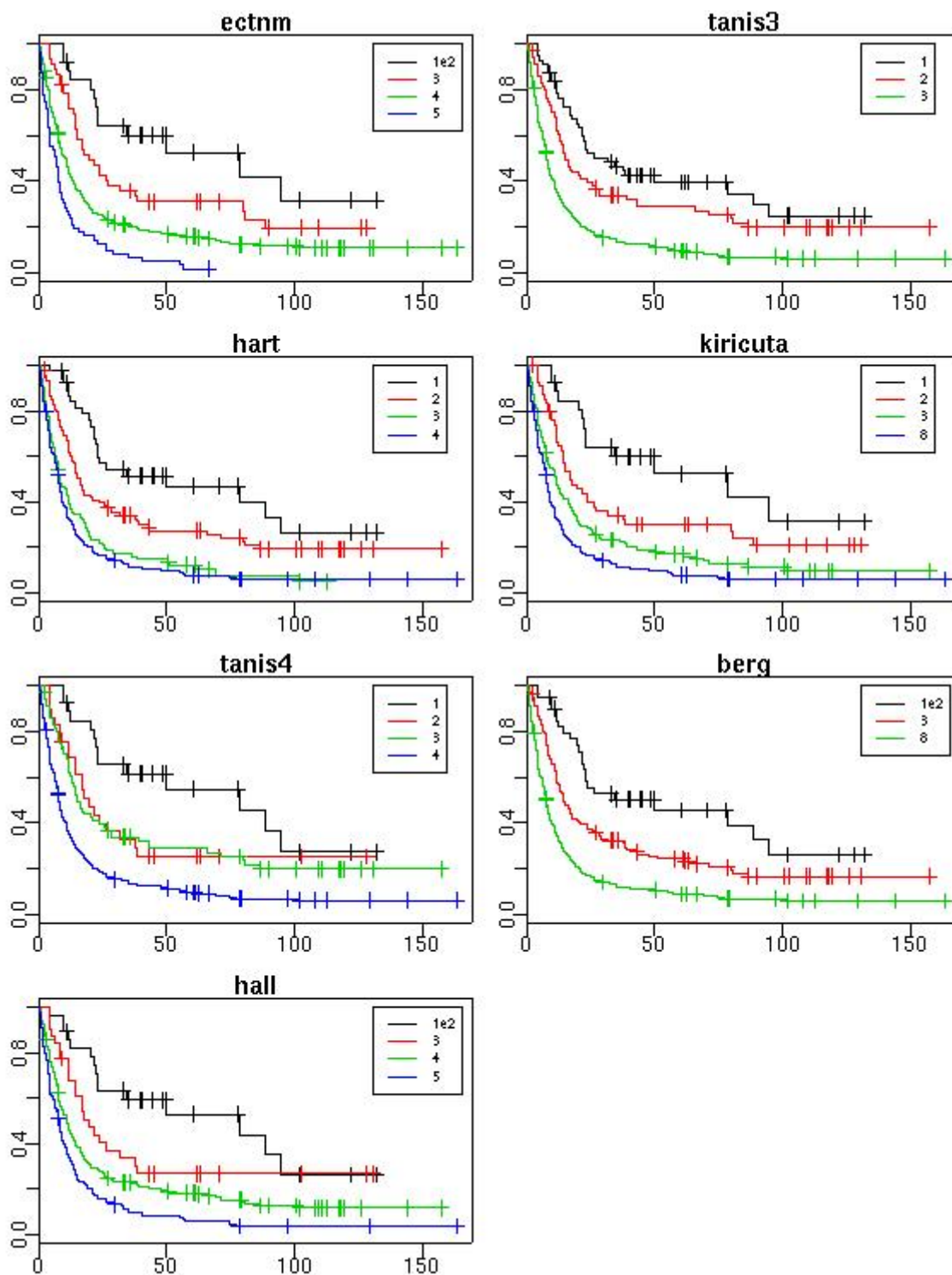


Figura 48 - Sobrevida em meses para cada forma de estadiamento (Kaplan-Meier).

Seguindo a metodologia do estudo de Hannisdal; Boysen; Evensen (2003), descrita previamente, utilizando o teste de log-rank aplicado às curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e o teste de razão de verossimilhanças utilizando o modelo de riscos proporcionais de Cox, os

resultados estão demonstrados na tabela 31. Ao nível de 5% nenhum dos grupos definidos pelas formas de estadiamento possuem riscos proporcionais.

Tabela 31 - Resultados do teste log-rank para comparação de curvas de sobrevida de Kaplan-Meier e do teste de razão de verossimilhanças do modelo de Cox

Sistemas de estadiamento	Estádio	Log-Rank (Kaplan-Meier)			Razão de Verossimilhanças (Cox)		
		Chi-square	p-valor	ordem	Dif. Log.	p-valor	ordem
TNM	4	51,52	<0,0001	2	52,56	<0,0001	5
TANIS 3	3	47,15	<0,0001	4	49,76	<0,0001	4
Hart	4	50,33	<0,0001	3	53,68	<0,0001	2
Kiricuta	4	43,91	<0,0001	6	47,87	<0,0001	6
TANIS 4	4	49,02	<0,0001	5	53,35	<0,0001	3
Berg	3	48,84	<0,0001	1	51,13	<0,0001	1
Hall	4	38,57	<0,0001	7	41,55	<0,0001	7

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Observamos que todos os resultados são estatisticamente significantes ($p < 0,001$). A forma que melhor discriminou, na população estudada, segundo o teste de log-rank é o estadiamento sugerido por Berg, em seguida, o TNM e Hart. Considerando o teste de razão de verossimilhanças do modelo de Cox, o melhor continuou sendo Berg, seguido por Hart e por TANIS4. Os resultados da análise, seguindo o modelo do estudo de Groome et al. (2001), descrito anteriormente, os riscos relativos, comparando com o grupo T1N0 e o número de pacientes, estão demonstrados na tabela 32.

O risco para cada sistema de estadiamento e o risco dos grupos em cada sistema, relativo ao grupo 1, estão demonstrados na tabela 33.

Observa-se que há monotonicidade nos riscos relativos em função de grupo para todas as formas de estadiamento, isto é, o risco relativo aumenta quando aumenta a gravidade do grupo. Os resultados finais dos escores, considerando-se os 4 critérios de avaliação descritos

no estudo de Groome et al. (2001) (consistência na função risco, discriminação da função risco, capacidade preditiva e balanceamento na distribuição dos pacientes), estão demonstrados na tabela 34.

Tabela 32 - Risco relativo pela classificação TNM e distribuição da população (entre parênteses)

	T1 (N)	T2 (N)	T3 (N)	T4 (N)
N0	1,00 (6)	0,95 (20)	1,94 (16)	2,10 (47)
N1	1,27 (1)	1,63 (12)	1,46 (17)	4,00 (59)
N2a	12,00 (1)	1,77 (3)	2,25 (6)	2,57 (22)
N2b	-	4,60 (1)	4,16 (8)	3,44 (30)
N2c	-	5,44 (4)	2,43 (7)	4,09 (38)
N3	-	2,19 (3)	6,88 (13)	5,63 (47)

Riscos relativos em negrito são significativamente diferentes estatisticamente do grupo de referência T1N0. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Tabela 33 - Risco relativo para cada sistema de estadiamento (modelo de Cox) e distribuição da população (entre parênteses)

Grupo	TNM	TANIS 3	Hart	Kiricuta	TANIS 4	Berg	Hall
1	1 (26)	1 (56)	1 (39)	1 (26)	1 (27)	1 (40)	1 (28)
2	1,83 (46)	1.44 (72)	1.74 (89)	1.88 (55)	1.91 (29)	1.82 (116)	1.71 (31)
3	3,17 (226)	2.84 (233)	3.08 (83)	2.98 (130)	2.02 (72)	3,41 (205)	2,69 (189)
4	5,64 (63)		3.61 (150)	4.28 (150)	3.97 (233)		4,07 (113)

Valores em negrito são significativamente diferentes estatisticamente do estágio 1. Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Quanto à consistência da função risco, o melhor estadiamento foi o TANIS 3 (3,72%), seguido por Kiricuta (4,64%) e Berg (4,75%) e o pior foi o de Hart (5,16%). Quanto à discriminação da função risco, o melhor foi o TANIS 3 (0,46), seguido por Hart (0,42) e pelo estadiamento Berg (0,41), enquanto que o pior foi Kiricuta (0,26). Quanto ao percentual da variância explicada, o melhor foi o estadiamento Hart (13,82%), seguido por TANIS 4 (13,74%) e por TNM (13,55%) e o pior foi o Hall (10,87%). Quanto ao grau de separação na

probabilidade média de sobrevida em 3 anos, o melhor foi TANIS 4 (34,73%) seguido por Hart (33,46%) e por Berg (32,88%) e o pior foi TNM (30,55%). Quanto ao balanceamento na distribuição dos pacientes, o melhor foi Hart (33,10%), em seguida, Berg (46,91%) e Kiricuta (55,12%) e o pior foi o estadiamento TNM (75,21), onde se observou apenas 26 pacientes nos estádios 1 e 2 agrupados e 226 pacientes no estágio 4a.

Tabela 34 - Consistência, discriminação, percentual da variância explicada, inclinação, balanceamento e escore médio para cada estadiamento (incluindo escores e pontuação final)

Crítérios de avaliação	TNM	TANIS 3	Hart	Kiricuta	TANIS 4	Berg	Hall
% Consistência do risco	4,83	3,72	5,16	4,64	5,02	4,75	5,05
Escore	1,55	0,00	2,00	1,29	1,82	1,44	1,85
Total de pontos	4	1	7	2	5	3	6
Discriminação do risco	0,31	0,46	0,42	0,26	0,31	0,41	0,26
Escore	1,47	0,00	0,37	1,98	1,49	0,47	2,00
Total de pontos	4	1	2	6	5	3	7
% Var. explicada	13,55	12,88	13,82	12,42	13,74	13,21	10,87
Escore	0,09	0,32	0,00	0,47	0,03	0,21	1,00
Total de pontos	3	5	1	6	2	4	7
% Inclinação	30,55	31,82	33,46	31,48	34,73	32,88	31,31
Escore	1,00	0,69	0,30	0,78	0,00	0,44	0,82
Total de pontos	7	4	2	5	1	3	6
Balance	75,21	62,42	33,10	55,12	79,09	46,91	67,31
Escore	0,92	0,64	0,00	0,48	1,00	0,30	0,74
Total de pontos	6	4	1	3	7	2	5
Escore geral	0,72	0,24	0,38	0,71	0,62	0,41	0,92
Pontuação final	6	1	2	5	4	3	7

Fonte: SAME do HEG e Hospital A.C. Camargo.

Na avaliação geral, o melhor estadiamento na população estudada foi o TANIS 3. Este estadiamento apresentou o melhor escore de consistência da função risco e melhor

discriminação na função de risco. O estadiamento de Hart ficou em segundo lugar. Este estadiamento teve o maior percentual da variação explicada. Em terceiro ficou Berg, que teve o segundo melhor balanceamento. O pior estadiamento na população estudada foi o Hall.

6 DISCUSSÃO

6.1 Dados Gerais

O câncer da orofaringe é diagnosticado em estágio avançado na maioria dos casos e, aproximadamente, 70% na maioria dos relatos (AMBROSCH; KRON; FREUDENBERG, 1998; PATEL; SHAH, 2001; KRAUS; JOE, 2003; CARVALHO et al., 2004). No estudo aqui apresentado, 92% dos casos foram de pacientes em estádios avançados.

A probabilidade de sobrevida em 5 anos foi de 18% e pouco maior, 20%, nos pacientes que completaram o tratamento. Esta sobrevida é baixa se considerarmos que a sobrevida média em 5 anos, nos pacientes com doença estágio III e IV, submetidos a formas convencionais de tratamento cirúrgico ou radioterápico, é de aproximadamente 30% e pode chegar a 50% (PATEL; SHAH, 2001; CARVALHO et al., 2005; KOVÁCS et al., 2005). Hart et al. (1995), analisando 640 pacientes com CEC da orofaringe, relataram sobrevida de 28%. Comparando os 2 estudos, devemos observar que em nossa casuística foram incluídos pacientes submetidos à radioterapia associada ou não à quimioterapia, enquanto o estudo de Hart et al. (1995), contemplou pacientes submetidos a diferentes formas de tratamento.

Se incluíssemos todos os pacientes com carcinoma da orofaringe na casuística, independente do tratamento, possivelmente as taxas de sobrevida seriam maiores. Os estudos do Hospital do Câncer A.C. Camargo mostraram que desde 1990 o tratamento preferencial do carcinoma avançado da orofaringe inclui a cirurgia e a radioterapia adjuvante (CARVALHO

et al., 2004), e que o estado geral dos pacientes era pior naqueles submetidos à radioterapia (CORREIA, 2007).

A análise de 3267 pacientes com CEC da boca e da orofaringe do Hospital do Câncer A.C. Camargo, mostrou que a sobrevida em 5 anos foi significativamente maior nos pacientes submetidos à cirurgia (cirurgia: 83%; cirurgia e RT adjuvante: 60%; RT e quimioterapia: 23%; RT exclusiva: 17%) (CARVALHO et al., 2004). Os dados do Registro de Câncer dos Estados Unidos, entre os anos de 1974 a 1997, demonstraram a tendência ao tratamento combinado na doença avançada da orofaringe na última década. Este mesmo estudo relata aumento da sobrevida aos 5 anos de 36% para 49%, com piora da sobrevida nos pacientes submetidos à radioterapia exclusiva em comparação às demais formas de tratamento (CARVALHO et al., 2005).

Outro fator importante é que em nossa casuística os pacientes que não completaram o tratamento permaneceram no estudo para que pudéssemos conhecer os resultados reais desse grupo de pacientes. Os critérios de seleção dos pacientes podem causar bias de seleção. Johansen; Grau; Overgaard (2000), por exemplo, ao analisar 289 pacientes com CEC da orofaringe, excluíram da análise da sobrevida os pacientes que receberam tratamento paliativo, obtendo taxa de sobrevida em 5 anos de 31%. Carvalho et al. (2003), analisaram 2067 pacientes com CEC da boca e da orofaringe, excluíram da análise os pacientes submetidos a tratamento paliativo e relataram a utilização da radioterapia exclusiva nos pacientes com doença irrecorrível, sem condições clínicas ou que recusaram a cirurgia.

6.2 Variáveis Prognósticas

Os fatores importantes na avaliação do prognóstico e na escolha do tratamento do CEC da cabeça e do pescoço podem ser agrupados conforme as características demográficas,

os hábitos de vida, as características clínicas do paciente, os aspectos morfológicos e histopatológicos do tumor, o tratamento instituído (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; FRANZI, 2002).

6.2.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

Os tumores da orofaringe são mais comuns no sexo masculino, entre a 6ª e 7ª décadas de vida. A casuística aqui apresentada mostra que 89% dos pacientes eram homens, com média de idade de 57 anos. Hart et al. (1995), que avaliaram 640 pacientes portadores de CEC da orofaringe, encontraram 69% dos casos acometendo homens, com média de idade de 59 anos, enquanto Sundaram et al. (2005), analisando 126 casos, encontraram 77% de pacientes do sexo masculino.

Os homens apresentaram sobrevida em menor escala, em comparação às mulheres e vários estudos demonstraram o melhor prognóstico do câncer da orofaringe nas mulheres (CRISSMAN et al., 1984; BENTZEN et al., 1991; HART et al., 1995; JOHANSEN; GRAU; OVERGAARD et al., 2000; CARVALHO et al., 2004; CHEN et al., 2004). Outros estudos não demonstraram diferença de sobrevida quanto ao sexo (FRANCIESCHI et al., 1993; DELEYIANNIS et al., 1996; HALL et al., 1999; PUGLIANO et al., 1999). Nesta casuística aqui apresentada observou-se sobrevida global em 5 anos maior no sexo feminino (26%) em comparação ao sexo masculino (17%), porém sem significância estatística.

Devido ao avanço da expectativa de vida da população, a ocorrência de câncer em indivíduos idosos tem se tornado mais freqüente. A porção de indivíduos acima dos 65 anos em 1950 representava 8% da população mundial, em 1990, 13%, estimando-se que para o ano 2030 serão 20% (YANCIK, 1997).

Existem várias definições de idoso e atualmente a OMS o define como o indivíduo com idade superior a 65 anos. Dependendo do critério de avaliação pode-se considerar idoso o indivíduo acima dos 86 anos. (TOMASICH; COSTA, 2005).

Diversos autores não consideram a idade como fator prognóstico devido aos resultados discrepantes dos estudos (DELEYIANNIS et al., 1996; HALL et al., 1999; PUGLIANO et al., 1999; FRANZI, 2002; SUNDARAM et al., 2005). Hall et al. (1999), analisando 637 pacientes portadores de CEC da cabeça e do pescoço, encontraram um risco crescente de mortalidade pela doença com o aumento da idade. Piccirillo (2000) encontrou um risco de morte 2 vezes maior nos pacientes acima dos 80 anos em comparação àqueles com idade inferior a 50 anos.

Os pacientes idosos, muitas vezes, não recebem o tratamento padronizado para o câncer e algumas vezes são submetidos a uma única modalidade de tratamento ao invés da terapia combinada. Além disso, os idosos apresentam incidência maior de comorbidades, em comparação aos mais jovens, contribuindo para piora do prognóstico. Há poucos estudos abordando a morbidade nos pacientes idosos com câncer da cabeça e do pescoço, submetidos à cirurgia, RT e à quimioterapia. A sobrevida dos pacientes idosos parece ser a mesma em comparação aos outros grupos etários, quando se controla as demais variáveis, como as comorbidades (DERKS; LEEUWB; HORDIJKA, 2005; TOMASICH; COSTA, 2005).

Deleyiannis et al. (1996), analisando 649 pacientes com câncer da cabeça e do pescoço em diferentes sítios anatômicos, encontraram sobrevida em 5 anos menor nos pacientes idosos (≤ 55 anos: 70%; 56 – 71: 51,4%; ≥ 72 anos: 47%) ($p < 0,001$). Os pacientes com idade superior a 75 anos representaram 4% dos casos nesse estudo e apresentaram sobrevida menor em comparação aos demais grupos etários. No entanto, não houve correlação da idade com a sobrevida livre de doença e resposta ao tratamento.

Os dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos mostram que 11% dos tumores da boca e faringe ocorrem em pacientes com idade inferior a 45 anos, não tendo sido

observada piora da sobrevida neste grupo etário (GOLDSTEIN; IRISH, 2005). Nesta série, os pacientes jovens (≤ 45 anos) representaram 15% da amostra, e tiveram sobrevida em 5 anos de 13%, pouco menor em comparação aos pacientes com idade inferior a 65 anos e maior que os pacientes idosos (> 65 anos).

Alguns estudos demonstraram sobrevida menor nos pacientes da raça negra, em comparação à raça branca (PICCIRILLO, 2000; CARVALHO et al., 2004). Segundo Carvalho et al. (2004), no Brasil, isso ocorre devido à maior proporção de tumores avançados nos negros. No presente estudo não se observou diferenças na sobrevida entre as raças branca e não branca, porém a baixa frequência de pacientes de outras raças que não a branca, na população estudada, não permitiu demais conclusões. Na avaliação da resposta ao tratamento, pacientes da raça não branca apresentaram taxas de resposta menores com significância marginal na análise estatística.

Os principais fatores de risco no câncer da orofaringe são o consumo do tabaco e o hábito da ingestão do álcool. A incidência relatada de etilismo, nos diferentes estudos varia de 30 a 90%, e isso se deve aos diferentes critérios utilizados para a identificação e notificação do abuso do álcool. Deleyiannis et al. (1996), encontraram 54% de etilistas no câncer da orofaringe, enquanto Sundaram et al. (2005), encontraram 62%. Mansour; Snyderman; D'Amico (2003) identificaram 72% de etilistas, sendo 25% ex-etilistas, avaliando vários sítios anatômicos além da orofaringe. Na casuística aqui apresentada, 54% dos pacientes eram etilistas e 23% ex-etilistas, totalizando 78% dos pacientes com história de abuso do álcool. Tabagismo é referido por aproximadamente 70% dos pacientes com câncer da orofaringe (MANSOUR; SNYDERMAN; D'AMICO, 2003; SUNDARAM et al., 2005). No presente estudo, o consumo do tabaco foi identificado em aproximadamente 84% dos casos, e 9% dos pacientes eram ex-tabagistas.

A associação do consumo do tabaco e álcool como fator de risco no CEC da cabeça e do pescoço já foi demonstrada, entretanto os efeitos desses hábitos na sobrevida são pouco estudados e conhecidos. (DELEYIANNIS et al., 1996; MANSOUR; SNYDERMAN; D'AMICO, 2003). Existem evidências de que a sobrevida nos pacientes etilistas, com câncer da cabeça e do pescoço, é pior em comparação aos demais pacientes (MICK et al., 1991; PUGLIANO et al., 1999; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000).

Entre os diversos fatores associados ao pior prognóstico podem ser citados: o estágio avançado da doença nos etilistas, os efeitos imunossupressores e o aumento da mortalidade por comorbidades relacionadas ao álcool (DELEYIANNIS et al., 1996; PICCIRILLO, 2000). Poucos estudos abordam a graduação do etilismo quanto à gravidade. Deleyiannis et al. (1996) definiram 3 estádios de gravidade do etilismo nos pacientes com CEC da cabeça e do pescoço: estágio A (não etilistas ou ex-etilistas sem comorbidades associadas ao hábito), estágio B (ex-etilistas com comorbidade sistêmica associada ao álcool) e estágio C (etilistas com comorbidades). Os autores observaram a correlação da sobrevida em 5 anos com a gravidade do etilismo (estádio A: 66%; estágio B: 49%; estágio C: 25%). O achado mais interessante deste estudo foi que a abstinência ao álcool, antes do diagnóstico do câncer, esteve associada ao aumento significativo da sobrevida. Na casuística apresentada, apesar da análise ser retrospectiva, não possibilitando a quantificação e avaliação da gravidade do etilismo, foi observada sobrevida menor nos pacientes etilistas, em comparação aos não etilistas e ex-etilistas, com significância marginal na análise estatística. Os pacientes etilistas apresentaram número maior de comorbidades em comparação aos não etilistas porém com valor de p não significativo.

A persistência do consumo do tabaco, durante o tratamento, está associada ao aumento do risco de recidiva, desenvolvimento de segundos tumores, problemas de cicatrização e comorbidades. Mansour; Snyderman; D'Amico (2003) demonstraram a associação do tabaco

à doença linfonodal avançada, estágio T avançado e menor grau de diferenciação do tumor. Todos os pacientes tabagistas ou ex-tabagistas apresentaram metástases linfonodais e extensão extracapsular, enquanto 54% dos pacientes não tabagistas apresentaram metástases linfonodais e em 19% foi evidenciada a extensão extracapsular ($p < 0,001$). Na casuística deste estudo não foi observada associação do tabagismo com as variáveis relacionadas ao estadiamento ou prognóstico. Os tabagistas e ex-tabagistas apresentaram taxas semelhantes de comorbidades em comparação aos não tabagistas.

Browman et al. (1993) analisaram a influência do tabagismo durante a radioterapia em 115 pacientes submetidos a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, por CEC da cabeça e do pescoço. Como conclusão, os pacientes que persistiram fumando durante o tratamento apresentaram taxas menores de sobrevida e resposta completa ao tratamento, em comparação aos pacientes não tabagistas ou que abandonaram o hábito antes do início do tratamento. Su; Bhattacharya; Wang (2002), avaliando 263 pacientes portadores de CEC da orofaringe, submetidos à radioterapia, encontraram a persistência do tabagismo durante o tratamento como fator significativo no controle regional da doença. A parada no tabagismo durante o tratamento diminuiu as taxas de recidiva em cerca de 50%.

No presente estudo não se constatou correlação entre o tabagismo durante a radioterapia e a sobrevida ou resposta ao tratamento. Os pacientes que permaneceram fumando durante o tratamento, obtiveram maior resposta ao tratamento e sobrevida, em comparação aos pacientes que não estavam fumando no momento da radioterapia, mas os resultados não foram significativos na análise estatística. Talvez parte dos pacientes que permaneceram fumando não tenha sido identificada, pois em 35% dos casos a informação era desconhecida. O estágio clínico do tumor nos pacientes que persistiram fumando ou pararam de fumar foi semelhante. Além disso, os pacientes com informação desconhecida

apresentaram porcentagem pouco maior (88%) de doença em estágio IV, em comparação aos demais grupos (76%).

6.2.2 Variáveis clínicas

A biologia clínica do tumor não pode ser descrita, exclusivamente, pelo tamanho e extensão deste, pois existem outros fatores complexos envolvidos na carcinogênese. A morfologia estrutural do tumor é determinada pela anatomia (extensão da doença), microscopia (tipo celular, grau de diferenciação) e marcadores moleculares (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996). Os efeitos funcionais do tumor podem ser avaliados através da sintomatologia, estado geral do paciente e comorbidades. As variáveis clínicas do paciente não são avaliadas no estadiamento, pois a avaliação do cirurgião, radiologista e patologista está essencialmente relacionada à morfologia do tumor (PICCIRILLO, 1995; PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; LYDIATT; SHAH; HOFFMAN, 2001).

Dessa forma, além do TNM, existem outras variáveis relacionadas ao prognóstico no câncer da orofaringe que merecem ser estudadas e conhecidas (RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; STEIN; HERBERHOLD; WALTHER, 2000; NGUYEN; YUEH, 2002). No momento do diagnóstico o paciente com câncer apresenta alterações funcionais com comprometimento da capacidade física ou estado geral. O estado geral do paciente é considerado um dos fatores prognósticos mais importantes no CEC da cabeça e do pescoço, independente do sistema utilizado, podendo influenciar na escolha do tratamento (GRIFFIN et al., 1984; PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; PUKKILA et al., 2001).

A AJCC recomendou a avaliação do estado geral no estadiamento do paciente, porém esta recomendação foi excluída nas edições de 1988 e 1992. A justificativa da exclusão foi de

que o estadiamento do câncer é uma expressão anatômica da extensão do tumor no momento do primeiro tratamento (AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER – AJCC, 1997).

Entre os sistemas de avaliação do estado geral do pacientes mais utilizados estão o KPS e o índice de Zubrod, que traduzem a capacidade funcional do paciente para o trabalho e atividade diárias habituais. Vários estudos demonstraram a importância do estado geral na avaliação da sobrevida e na resposta à radioterapia (GRIFFIN et al., 1984; PUKKILA et al., 2001).

A perda de peso é um fator preditivo de mortalidade em diversas neoplasias, tais como o câncer do esôfago, do pulmão, da cabeça e do pescoço, incluindo boca e orofaringe (NGUYEN; YUEH, 2002). Considera-se a perda de mais de 10% do peso corporal, antes do tratamento, como fator de piora no prognóstico (MICK et al., 1991).

Os pacientes portadores de câncer da cabeça e do pescoço, frequentemente apresentam deficiências nutricionais, antes mesmo do início do tratamento. Os fatores agravantes, que contribuem na piora do emagrecimento, incluem o impacto do diagnóstico do câncer, as complicações decorrentes da radioterapia, principalmente a mucosite e o acúmulo da dose de irradiação recebida. As deficiências nutricionais causam alterações do sistema imunológico e aumento das complicações, dos efeitos colaterais e da mortalidade ao tratamento (WOOD, 2005). Olmi et al. (2003), relataram emagrecimento significativo em 19% dos pacientes, entre 120 pacientes com CEC da orofaringe em estádios III e IV.

Nesta casuística foi observada incidência alta de emagrecimento, 67% dos casos, representando uma variável prognóstica importante. Mick et al. (1991) demonstraram que a perda de mais de 10% do peso corporal, antes do tratamento, foi o fator de pior prognóstico na análise multivariada. Os autores sugerem a utilização do emagrecimento ao invés do estado geral do paciente pela facilidade de mensuração. Ao mesmo tempo em que 67% dos pacientes da nossa casuística estavam emagrecidos no momento do diagnóstico, em 54% dos pacientes

apresentaram-se com Zubrod 0 ou 1, isto é, “bom estado geral”. Da mesma forma, Olmi et al. (2003), analisando 192 pacientes com CEC avançado da orofaringe, relatam 91% dos pacientes em bom estado geral sendo que 19% dos pacientes apresentavam emagrecimento significativo. Considerando-se que a avaliação do estado geral depende do avaliador, os resultados do presente estudo corroboram a sugestão de Mick et al. (1991) na utilização do emagrecimento, uma vez que este reflete as condições gerais do paciente, tendo a mesma importância do estado geral na avaliação do prognóstico.

Ambos os índices de Zubrod e o emagrecimento foram variáveis significativas na análise da sobrevida global, livre de doença e resposta ao tratamento, na casuística aqui apresentada. O índice de Zubrod foi uma variável independente na análise multivariada, sendo o risco de óbito 1,9 vezes maior nos pacientes com Zubrod 2 e 2,3 vezes maior para aqueles com Zubrod 3.

A manifestação clínica dos tumores da orofaringe depende da sua localização e extensão. Nos estádios iniciais da doença os pacientes são assintomáticos e a progressão da doença resulta no aparecimento de sintomas como odinofagia, dor, otalgia e sintomas relacionados à invasão de estruturas adjacentes, tais como o trismo (invasão da musculatura pterigóidea) e dificuldade de fala e mobilização da língua (invasão da musculatura profunda da língua). A extensão inferior ocorre para a laringe supraglótica, laringe glótica e hipofaringe, com comprometimento da voz e da deglutição (PATEL; SHAH, 2001; LIN et al., 2005; ANDREOTTI et al., 2006).

Assim como outros estudos, a odinofagia foi o sintoma mais freqüentemente observado nesta casuística (PATEL; SHAH, 2001; LIN et al., 2005; AMORIM FILHO et al., 2006). No estudo de Johansen; Grau; Overgaard (2000), analisando 289 pacientes com CEC da orofaringe, os sintomas mais comuns foram: odinofagia (55%), disfagia (35%), linfonodos (26%) e otalgia (20%). No presente estudo os resultados foram similares (odinofagia 55%,

disfagia 36%, otalgia 23%), exceto pela frequência maior de sintoma de nódulo no pescoço, relatada 41% dos casos.

A primeira manifestação clínica pode ser a presença de linfonodos cervicais que varia de 22 a 78% dos casos a depender da localização do tumor (PATEL; SHAH, 2001; LIN et al., 2005; AMORIM FILHO et al., 2006; ANDREOTTI et al., 2006). Na casuística aqui apresentada, mais frequentemente foi encontrado como primeiro sintoma a odinofagia (47%) e a presença de nódulo no pescoço (23%).

O tempo médio de duração dos sintomas, relatado no câncer da orofaringe, varia de aproximadamente 45 dias a 6 meses e no estudo apresentado foi de 6 meses (182 dias) (GORSKY; DAYAN, 1995; BROUHA et al., 2005). Brouha et al. (2005), encontraram correlação entre o sintoma apresentado e o tempo de sintomatologia. Como exemplo, os autores citaram uma maior demora para a procura de atendimento médico nos pacientes com odinofagia e menor na presença de nódulo cervical ou disfagia que, possivelmente, representaram um sinal de alerta ao paciente. No presente estudo esta correlação não foi observada.

O atraso para o diagnóstico da doença, por fatores inerentes ao paciente ou ao profissional, pode estar relacionado ao diagnóstico da doença em estágio avançado e piora da sobrevida (ALLISON et al., 1998; CARVALHO et al., 2002; HO; ZAHURAK; KOCH, 2004; BROUHA et al., 2005). A maioria dos estudos, porém, não demonstra esta correlação. Kowalski et al. (1994), analisando 336 pacientes portadores de câncer da boca e da orofaringe, não identificaram correlação entre o atraso ao diagnóstico, relacionado ao paciente e ao profissional, e à incidência de doença avançada ao diagnóstico. Esta associação também não foi demonstrada no estudo de Gorsky; Dayan (1995), quando analisaram 543 pacientes com CEC da boca e da orofaringe. O tempo de sintomatologia não alterou a sobrevida na casuística aqui apresentada.

Os sintomas podem ser classificados em primários (associados ao tumor), sistêmicos (perda de peso, anorexia) e distantes (relacionado a metástases) (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996). A gravidade dos sintomas foi graduada por Piccirillo et al. (1994), utilizando o câncer da laringe como modelo de estudo em 193 pacientes. Os sintomas foram graduados em estádios local, perilocal, extra-local e distante (Tabela 5). Foram analisadas as discrepâncias entre os sintomas descritos e informação anatômica do tumor, tendo sido encontrado uma correlação adequada em 179 dos 193 pacientes. Os resultados do estudo levam a supor que o estadiamento, avaliado através dos sintomas, é possível de ser mensurado assim como o estadiamento anatômico. Um dado interessante ressaltado no estudo é que os sintomas não representaram apenas a descrição da anatomia, pois grande parte dos pacientes com tumores pequenos apresentava sintomas severos e vice-versa.

A descrição morfológica do tumor muitas vezes não fornece informações quanto a agressividade do tumor (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996). Ao adaptar o modelo de Piccirillo, aplicado no presente estudo para o câncer da orofaringe (Tabela 6), observou-se a correlação do estágio de gravidade dos sintomas com a sobrevida global. A sobrevida em 5 anos foi maior nos pacientes com tumores em estágio local (31%) e menor nos casos em estágio extra-local (15%) ou regional (14%). Não foram observadas diferenças nas análises da SLD e resposta ao tratamento.

Pugliano et al. (1999) enfatizam a mesma idéia de Piccirillo et al. (1994) a qual nem sempre os tumores localizados se manifestam com sintomas localizados. Os sintomas sistêmicos, associados a um tumor localizado, sugerem um comportamento mais agressivo da doença, com pior prognóstico, o que não seria demonstrado no TNM. O autor sugere que o valor prognóstico dos sintomas pode ser quantificado e estudado. No estudo original os autores identificaram 4 sintomas independentes (perda de peso, disfagia, massa cervical e

otalgia), que estiveram relacionados ao prognóstico de pacientes com câncer da cabeça e do pescoço em diferentes sítios anatômicos.

Nessa casuística o modelo de Pugliano se mostrou significativo na análise univariada da sobrevida global, SLD e resposta ao tratamento. Os pacientes que não apresentavam os 4 sintomas que compõem o modelo apresentaram sobrevida em 5 anos de 44%, enquanto os pacientes com 3 ou 4 sintomas tiveram sobrevida de 12% no mesmo período. Na análise multivariada o modelo de Pugliano foi uma variável independente. Ribeiro; Kowalski; Latorre (2000) adaptaram o modelo de Pugliano ao estudarem câncer da boca, e encontraram associação do mesmo ao prognóstico.

As comorbidades são definidas como doenças concomitantes, não estando relacionadas à doença em estudo (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; PUGLIANO et al., 1999; PICCIRILLO, 2000). Os pacientes portadores de câncer da cabeça e do pescoço estão susceptíveis a outras doenças devido à exposição ao tabaco e ao álcool. As principais comorbidades associadas ao tabagismo são as doenças pulmonares, cardiopatias, aterosclerose e desenvolvimento de outros cânceres (FRANZI, 2002; MANSOUR; SNYDERMAN; D'AMICO, 2003).

Gourin et al. (2005), estudando 75 pacientes com câncer da boca e da orofaringe, não identificaram a interferência das comorbidades na seleção do tratamento. Olmi et al. (2003), estudando 176 pacientes com CEC da orofaringe, estágio III e IV, encontraram comorbidades relevantes em 55 pacientes (31%).

Na casuística do presente estudo 58% dos pacientes apresentavam uma ou mais das comorbidades avaliadas, sendo os dados comparáveis ao descrito por Piccirillo et al (2000) que encontraram comorbidades em 45% dos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço. Piccirillo; Feinstein (1996) incluíram na sua análise, várias outras comorbidades que na casuística aqui apresentada não foram analisadas, e ainda as classificaram quanto à gravidade,

o que, da mesma forma, não foi avaliada em nosso estudo. As comorbidades, com gravidade moderada a severa, estão presentes em 21 a 35% dos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço (PICCIRILLO, 2000). Na prática diária, a gravidade da comorbidade parece ter maior importância que o número, no planejamento do tratamento.

Piccirillo et al. (2002), em 1094 pacientes portadores de câncer da cabeça e do pescoço, encontraram como principais comorbidades a doença pulmonar (18%), outros cânceres controlados (9%), diabetes melitus (8%), infarto do miocárdio (7%), úlcera péptica (5%). Em nossa casuística as comorbidades mais frequentes foram a pneumopatia (43%), cardiopatia (22%), hipertensão arterial sistêmica (14%), acidente vascular cerebral (3%) e hepatopatia (2%).

Piccirillo (2000) descreveu a presença de comorbidade como um fator prognóstico isolado, estatisticamente significativo, nos tumores da cabeça e do pescoço, pulmão, próstata e mama. A gravidade da comorbidade pode alterar a escolha do tratamento, contra-indicando algumas formas de terapia. Existem *bias* causadas pelas comorbidades, influenciando nos resultados do tratamento, que são classificadas como *bias* de seleção. Desta forma, o impacto da comorbidade no prognóstico é difícil de ser avaliado, pois esta, muitas vezes, está relacionada a tratamentos menos agressivos instituídos que dominem a probabilidade de controle da doença e com isso reduzem as taxas de sobrevida. De forma geral, as comorbidades têm impacto direto nos cuidados do paciente com câncer, seleção do tratamento inicial e avaliação da efetividade do tratamento (HALL et al., 2002; PICCIRILLO et al., 2004).

Outros estudos demonstraram o pior prognóstico de pacientes com câncer da cabeça e do pescoço na presença de comorbidades em comparação a pacientes sem comorbidades (PUGLIANO et al., 1999; RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; FRANZI, 2002). Observou-se, no presente estudo, a correlação da presença de comorbidade com a sobrevida

global, SLD e a resposta ao tratamento. Quanto ao número de comorbidades verificou-se sobrevida menor na presença de 3 ou mais comorbidades. Os resultados dos principais estudos na análise do impacto das comorbidades na sobrevida dos pacientes, incluindo os resultados do presente estudo, estão citados na tabela 35 (RIBEIRO; KOWALSKI; LATORRE, 2000; READ et al., 2004).

Tabela 35 - Resultado dos principais estudos quando ao impacto da comorbidade na sobrevida dos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço

Autores	Localização do tumor (N)	Sobrevida 5 anos	
		Sem comorbidades	com comorbidades
Feinstein et al. (1977)	Laringe (192)	54%	15%
Piccirillo et al. (1994)	Laringe (193)	74%	15%
Pugliano et al. (1997)	Orofaringe (281)	40%	18%
Pugliano et al. (1999)	Boca (277)	49%	10%
Ribeiro; Kowalski; Latorre (2000)	Boca (110)	31%	22%
Presente estudo (2007)	Orofaringe (361)	26%	11%

Fonte: Ribeiro; Kowalski; Latorre (2000); Batsakis (2001).

Piccirillo et al. (1994) descreveram o estágio “funcional” de gravidade dos pacientes, associando a gravidade dos sintomas às comorbidades, que poderia se associar ao TNM na avaliação do prognóstico. Na análise multivariada, ambos os sintomas e as comorbidades se mostraram variáveis independentes e significativas. Da mesma forma no estudo aqui apresentado, a presença de comorbidades e a avaliação da gravidade dos sintomas, seguindo o modelo proposto por Pugliano, mostraram-se variáveis independentes na análise multivariada. O risco de morte pela doença foi 1,5 vezes maior na presença de comorbidades e, segundo o modelo Pugliano, foi 2 vezes maior no estágio leve e 2,4 vezes no estágio severo.

Outra importante comorbidade dos pacientes portadores de CEC da cabeça e do pescoço é o desenvolvimento de um segundo tumor primário (BATSAKIS, 2001). O risco de desenvolvimento de segundo tumor primário é de aproximadamente 4% ao ano e maior que

25% em 10 anos. Alguns estudos mostram incidência de um segundo tumor primário em 24% dos pacientes com câncer da cabeça e do pescoço, sendo 26% sincrônicos e 74% metacrônicos (FRANCESCHI et al., 1993). Neste estudo observou-se o desenvolvimento de segundos tumores primários em 6% dos pacientes, sendo 52% sincrônicos e 48% metacrônicos.

Considera-se que a menor oxigenação tecidual diminui a resposta à radioterapia. O nível de hemoglobina é considerado um marcador prognóstico para avaliação da evolução pós quimioterapia e radioterapia, nos pacientes com doença avançada da cabeça e do pescoço (JOHANSEN; GRAU; OVERGAARD, 1990). A anemia é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a condição na qual o conteúdo de hemoglobina no sangue está abaixo do normal, e que os valores normais para a concentração de hemoglobina sanguínea é de 13 g/dL para homens e 12 g/dL para mulheres. Dietz et al. (2000) demonstram o valor prognóstico dos níveis de hemoglobina para avaliação da quimioterapia e radioterapia e sugerem um benefício da substituição da hemoglobina ou administração de eritropoetina, quando necessário.

A anemia não se mostrou um fator prognóstico independente em alguns estudos (STRONG; KASDORF; HENK, 1995). Ao contrário, o estudo do “French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group” demonstrou que em 226 pacientes portadores de CEC da orofaringe, submetidos à radioterapia isolada ou associada à quimioterapia, na análise multivariada, o nível de hemoglobina pré-tratamento abaixo de 12,5 g/L, foi o fator prognóstico de maior importância no controle locoregional da doença e na avaliação da sobrevida (DENIS et al., 2004). Outros estudos demonstraram o efeito da oxigenação pré-tratamento no aumento da resposta à radioterapia e quimioterapia (VANSELOW et al., 2000; WIJFFELS et al., 2000).

Sundaram et al. (2005), ao avaliar 126 pacientes com CEC da orofaringe, encontraram níveis médios de hemoglobina de 12,2 g/dL que variam de 8,8 a 15,4 g/dL, enquanto no presente estudo a média foi de 13,2 g/dL, variando de 5,1 a 17,8 g/dL. Foi observada no presente estudo, uma correlação entre os níveis de hemoglobina e a sobrevida global que em 5 anos foi de 20% nos pacientes com níveis de hemoglobina superiores a 12,5 g/dL, 14,5% na presença de hemoglobina $\leq 12,5$ g/dL e 10%, quando os níveis de hemoglobina eram ≤ 10 g/dL, com significância marginal ($p = 0,0529$). Não houve influência significativa dos níveis de hemoglobina na avaliação da SLD e na resposta ao tratamento.

Ribeiro; Kowalski; Latorre (2000) desenvolveram um modelo para o câncer da boca, associando variáveis significativas encontradas no estudo (sintomatologia, comorbidades, idade, consumo de álcool e níveis de hematócrito). Estes dados estão de acordo com os encontrados no presente estudo, onde diversas variáveis foram identificadas e podem ser utilizadas na formação de um modelo de avaliação de prognóstico no câncer da orofaringe.

6.2.3 Variáveis relacionadas ao tumor

Os sub-sítios mais frequentemente envolvidos no câncer da orofaringe são as tonsilas, base da língua, palato mole, valécula, parede posterior e parede lateral (PATEL; SHAH, 2001; KRAUS; JOE, 2003; HO; ZAHURAK; KOCH, 2004).

Ambrosch; Kron; Freudenberg (1998), em 224 pacientes com câncer da orofaringe, encontraram como principais sub-sítios a tonsila em 108 casos (48%), base da língua em 78 casos (35%), palato mole e úvula em 27 casos (12%) e parede posterior em 11 casos (5%), como achados semelhantes no estudo de Kanda (2001). No presente estudo os achados foram semelhantes, sendo os locais mais comuns: tonsilas, fossa e pilares tonsilares (47%), base da língua (28%), palato mole e úvula (19%) valécula (4%) e parede posterior (2%).

O CEC da base da língua apresenta comportamento distinto dos demais tumores da língua oral, são mais agressivos e frequentemente apresentam diagnóstico tardio com taxas de metástases cervicais ao diagnóstico de aproximadamente 60 - 62% (KRAUS; JOE, 2003; LIN et al., 2005). A sobrevida foi maior nos tumores do palato mole e úvula (27%), seguido dos tumores da tonsila palatina (16%) e base da língua (15%), sem diferença significativa ($p = 0,0731$). Hart et al. (1995), na análise de 640 casos de CEC da orofaringe, relataram sobrevida em 5 anos de 54% nos tumores do palato mole, 42% na tonsila e 33% na base da língua e 32% nos tumores da parede posterior, porém a casuística do estudo era constituída por tumores em estágio clínico I e II em 43% dos casos. Foi observado neste estudo que aproximadamente 90% dos CEC da base da língua, tonsila e valécula eram EC IV ao diagnóstico, enquanto no palato mole as taxas foram de 63%, o que pode justificar a melhor sobrevida nesse sub-sítio.

A disseminação do tumor pode ser local, regional ou à distância. A disseminação local ocorre por invasão de tecidos de menor resistência, inicialmente com extensão superficial à mucosa e posteriormente com invasão das estruturas profundas da submucosa, musculatura, cartilagem e osso. A escassez de barreira anatômica na orofaringe (musculatura constritora da faringe e profunda da língua) favorece a disseminação do tumor às estruturas adjacentes, como língua, laringe, hipofaringe, nasofaringe, partes moles e óssea. Aproximadamente 3/4 dos tumores estendem-se além da orofaringe para a boca, espaço pré-epiglótico, parede da faringe ou mandíbula e 20% invadem a laringe, durante a evolução da doença. Amorim Filho et al. (2004) observaram, em 290 carcinomas da base da língua, extensão do tumor à boca (22%), à face lingual da epiglote (19%), à prega faringo-epiglótica (21%) e à hipofaringe (9%).

Nesta casuística, 34% dos pacientes apresentaram tumores limitados à orofaringe, 35% extensão à boca, 35% à laringe ou hipofaringe e 5% à nasofaringe. Além disso, foi observada invasão do espaço parafaríngeo (8%), mastigatório (8%), carotídeo (6%) e tecidos

ósseos (8%). A sobrevida global e livre de doença foi menor nos pacientes com invasão dos espaços carotídeo (4%) e mastigatório (0%) ($p < 0,001$).

O sistema mais utilizado para estadiamento dos tumores da cabeça e do pescoço é o TNM desenvolvido inicialmente por Pierre Denoix entre 1943 e 1952. O TNM foi introduzido em 1943 (AMBROSCH; KRON; FREUDENBERG, 1998), tendo sido proposto pela UICC e AJCC, com a finalidade de classificar os tumores em grupos prognósticos. As categorias avaliadas referem-se a dados morfológicos, entre elas a extensão do tumor (T), o envolvimento linfonodal (N) e a presença de metástases à distância (M). O TNM é o fator prognóstico de maior importância nos principais estudos da cabeça e do pescoço (PICCIRILLO; FEINSTEIN, 1996; SUNDARAM et al., 2005).

A incidência de metástases linfonodais ao diagnóstico ocorre em aproximadamente 2/3 dos pacientes, sendo de 75% em nossa casuística e de 78% no estudo de Olmi et al. (2003). A presença de metástase linfonodal é um dos principais fatores prognósticos no CEC da cabeça e do pescoço e a sua presença diminui em 50% a expectativa de sobrevida (PATEL; SHAH, 2001; FRANZI, 2002; ANDREOTTI et al., 2006).

No presente estudo os estádios clínicos T e N apresentaram correlação com a sobrevida global e sobrevida livre de doença, assim como os achados dos principais estudos (CRISSMAN et al., 1984; PUGLIANO et al., 1999; JOHANSEN; GRAU; OVERGAARD, 2000; PUKKILA et al., 2001; KOVÁCS et al., 2005). Carvalho et al. (2005), demonstraram sobrevida em 3 anos baixa (7%) nos pacientes com tumores em estágio N3, submetidos à radioterapia exclusiva. Na casuística aqui apresentada a sobrevida em 2, 3 e 5 anos, no estágio N3, foi de 13%, 6% e 2%, respectivamente.

Além do tamanho do linfonodo, número e lateralidades, dos critérios para a avaliação do estágio N (TNM), outros fatores são importantes como a qualidade do linfonodo (mobilidade e consistência) e a situação da cápsula (íntegra ou invadida) (PICCIRILLO,

1995). A avaliação da mobilidade linfonodal ao exame físico é importante fator prognóstico uma vez que os linfonodos fixos se relacionaram a maior taxa de recidiva regional e menor probabilidade de sobrevida em longo prazo (FORTIN et al., 2001; FRANZI, 2002; CARVALHO et al., 2005). A avaliação da mobilidade dos linfonodos, apesar de estar condicionada ao examinador, neste estudo, se mostrou significativa na avaliação da sobrevida global em 5 anos (LN móveis: 15%; LN semi-fixos: 12%; LN fixos: 6%). Carvalho et al. (2005) encontraram sobrevida em 3 anos de 19%, 11% e 9%, respectivamente, na presença de linfonodos móveis, semi-fixos e fixos.

Um dos aspectos do TNM é a heterogeneidade do sistema, onde os subgrupos de pacientes não são similares quanto ao prognóstico (HALL et al., 1999; LYDIATT; SHAH; HOFFMAN, 2001). O problema da heterogeneidade entre os grupos do TNM é mais evidente nos estádios III e IV. O estágio IV, por exemplo, inclui diferentes subgrupos de pacientes com prognóstico diferente (T1N2, T2N2, T4N1) (KIRICUTA, 1996).

Piccirillo (1995), ao avaliar o sistema TNM, coletou a opinião de 66 membros da Sociedade Americana de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. O principal objetivo relatado do TNM foi possibilidade de comparação de resultados de tratamentos, e em seguida foi citada a importância do TNM para a troca de informações e a determinação do prognóstico. A principal razão para as categorias T, N e M permanecerem como o alicerce na formulação do TNM foi a praticidade e facilidade na obtenção das variáveis. A maioria dos entrevistados concordou que parâmetros não morfológicos deveriam ser adicionados ao TNM, tais como o estado geral do paciente. Entre as principais vantagens do TNM foram citadas as características de ser este universalmente usado, objetivo, simples e barato. Entre as principais desvantagens foram citadas a inconsistência, a variabilidade e os problemas nos critérios de avaliação e definições das categorias T, N e M.

Na tentativa de obter uma distribuição mais balanceada dos pacientes e melhorar a avaliação do prognóstico, vários investigadores introduziram novos sistemas de estadiamento nos tumores da cabeça e do pescoço, a partir do reagrupamento das categorias T e N, com finalidade de obter grupos mais homogêneos de estadiamento e avaliação do prognóstico.

A metodologia analisada nos diferentes sistemas desenvolvidos a partir do TNM é bastante variável, sendo que a maioria dos métodos utilizados é falha e dificilmente são esses métodos empregados na análise de mais de 2 sistemas. Berg (1992), por exemplo, utilizou as curvas de Kaplan-Meier e o teste de log-rank. Jones et al. (1993) analisaram a sobrevida e a resposta à radioterapia para comparação do TANIS 3 ao TNM. Hall et al. (1999), utilizaram o modelo de Cox para determinar o risco relativo e encontraram grandes variações entre os subgrupos do TNM e do TANIS. A população estudada também difere nos sistemas (Tabela 2). O sistema TNM (1997), TANIS 3 (1993) e Hall (1999), originalmente foram aplicados para as diferentes topografias da cabeça e do pescoço, enquanto Berg (1992), Hart (1995) e Kiricuta (1996) estudaram pacientes com CEC da orofaringe. Synderman; Wagner (1995) estudou somente pacientes com CEC da boca. Os pacientes dos estudos de Synderman; Wagner (1995) e Jones et al. (1993) receberam tipos específicos de tratamento.

No estudo de Hall et al. (1999), observou-se que os pacientes com tumores em estádios N1 e N2a apresentaram prognóstico semelhante e foram agrupados em estágio N “limitado”, enquanto os estádios N2b, N2c, e N3 foram agrupados em estágio N “extenso”, pelos mesmos motivos. Da mesma forma, neste estudo, a sobrevida aos 5 anos nos casos com tumores em estágio N1 foi menor (19%) em comparação aos casos com tumores em estágio N2a (23%), o que reforça a idéia de que o prognóstico seja semelhante nestes estádios. Comparando a sobrevida aos 5 anos dos pacientes com tumor em estágio N2b (9%) e N2c (11%) também se observou semelhança nesses dois grupos, sendo que os casos em estágio N3 mostraram sobrevida menor (2%).

Ambrosch; Kron; Freudenberg (1998), avaliando 224 pacientes portadores de câncer da orofaringe, e comparando o TNM ao sistema de estadiamento proposto por Hart et al. (1999), descreveram uma distribuição mais homogênea dos pacientes, com maior número de casos em estádios I e II e menor número de casos em estádios III e IV. Os autores descreveram uma melhor correlação do sistema de Hart com a sobrevida. Como exemplo, a diferença de sobrevida entre os casos em estádios I e II foi de 25%, ao contrário do TNM que mostrou uma diferença de apenas 4%. Neste estudo encontrou-se uma diferença de sobrevida em 5 anos, entre os casos em estádios I e II de 18% no sistema de Hart e de 12% no TNM, enquanto a diferença entre os casos em estádios II e III foi de 14% no Hart e de apenas 2% no TNM.

Hannisdal; Boysen; Evensen (2003) avaliaram, em 310 pacientes portadores de câncer da tonsila palatina, os sistemas de estadiamento TANIS 3, TANIS 4, Berg, Hart e Hall e encontraram correlação com o prognóstico em todos os sistemas.

Neste estudo os 6 sistemas avaliados apresentaram resultados estatisticamente significantes ($p < 0,001$). Conforme a metodologia descrita no estudo de Hannisdal; Boysen; Evensen (2003) e Groome et al. (2001), que fizeram uma análise crítica dos sistemas avaliados, verificaram-se alguns dados interessantes. O sistema de Berg já havia sido considerado uma variável independente na análise multivariada aqui apresentada. Este sistema mostrou-se eficaz, pois distribuiu os pacientes de forma mais homogênea além de ter sido o melhor sistema segundo a análise estatística aplicada. A forma que melhor discriminou, na população estudada, segundo o teste de log-rank foi o estadiamento sugerido por Berg, em seguida o TNM e Hart. Considerando o teste de razão de verossimilhanças do modelo de Cox, o melhor continuou sendo Berg, seguido por Hart e por TANIS 4.

Analisando os dados de forma mais detalhada verificou-se, no modelo estatístico aplicado, que os sistemas de Hart, Berg e Kiricuta apresentaram o melhor desempenho quanto

ao balanceamento na distribuição dos casos, sendo o pior neste quesito, o sistema TNM. De forma geral, o melhor estadiamento, na população estudada, foi o TANIS 3. Este estadiamento apresentou o melhor escore de consistência da função de risco e melhor discriminação na função de risco. Os estadiamento de Hart, segundo lugar e Berg, terceiro lugar, apresentaram bom desempenho na avaliação geral, enquanto o sistema de Hall apresentou o pior resultado na população estudada (HANNISDAL; BOYSEN; EVENSEN, 2003; GROOME et al., 2003).

Apesar de alguns estudos terem validado o uso destes sistemas, há necessidade de validação destes índices através de um estudo amplo, com grande número de pacientes, em diferentes sítios anatômicos (AMBROSCH; KRON; FREUDENBERG, 1998; GROOME et al., 2001; HANNISDAL; BOYSEN; EVENSEN, 2003).

Além dos aspectos considerados no TNM, outros parâmetros morfológicos de grande impacto no prognóstico, como a profundidade de invasão, parâmetros histopatológicos, as características macroscópicas do tumor, não incluídos no estadiamento (HART et al., 1995; PICCIRILLO, 1995).

A progressão do tumor é caracterizada pela heterogeneidade entre as células, que se torna mais acentuada com a progressão do tumor. As variações da morfologia celular são traduzidas ao exame histológico pelo pleomorfismo nuclear e citoplasmático. Ao nível molecular as células de um mesmo tumor são heterogêneas, quanto à presença e quantidade de receptores, capacidade de proliferação celular e formação de metástases. Os clones celulares apresentam resposta diferente ao tratamento (VAN WAES, 2003).

A escolha do paciente para a radioterapia é um desafio, pois não há critérios eficazes que possibilitem a avaliação prévia da resposta ao tratamento instituído. Existem alguns parâmetros para a avaliação da radiosensibilidade dos CEC da orofaringe, tais como a localização, aspecto macroscópico e extensão do tumor. Vários estudos demonstraram pior

resposta à radioterapia nos tumores da base da língua em comparação aos tumores da tonsila e do palato mole (NETTERVILLE, 2001; GRABENBAUER et al., 2003; SUNDARAM et al., 2005).

O aspecto macroscópico do tumor pode influenciar na resposta à radioterapia, sendo os tumores exofíticos mais responsivos. Amorim Filho et al. (2004) encontraram 76% de tumores endofíticos e 10% exofíticos; na casuística aqui apresentada, 69% dos tumores eram endofíticos e 29% exofíticos.

Nesse estudo, observou-se melhor resposta nos tumores do palato mole (71%) e tonsila (64%), em comparação aos tumores da base da língua (52%) ($p = 0,022$). Os tumores exofíticos apresentaram resposta maior (76%) ao tratamento em relação aos tumores endofíticos (60%), sendo os resultados significantes na análise estatística e comparáveis aos descritos na literatura (exofíticos: 84%; endofíticos: 58%).

A resposta à radioterapia é pior na doença em estágio avançado, com invasão de estruturas adjacentes ao tumor (FORTIN et al., 2001; NETTERVILLE, 2001). Nesta casuística a resposta ao tratamento foi maior nos tumores que não apresentaram extensão aos sítios adjacentes à orofaringe, e menor na presença de extensão à boca, laringe e demais sítios. Este resultado já era esperado, pois o estágio T do grupo sem extensão, além da orofaringe, corresponde à doença localizada, no que se refere à variável analisada. Da mesma forma, a resposta foi melhor nos pacientes com tumores em estádios iniciais, utilizando o TNM e todos os demais sistemas de estadiamento.

Os níveis de hemoglobina têm sido considerados como marcadores prognósticos para avaliação de evolução pós-quimioterapia e radioterapia nos pacientes com doença avançada da CP em alguns estudos, sem influência na resposta ao tratamento neste estudo, conforme já discutido previamente (WIJFFELS et al., 2000).

A repopulação de clones tumorais, durante a radioterapia, parece ter um papel importante no controle da doença e resistência ao tratamento. Os tumores com alta capacidade de proliferação, possivelmente apresentem uma melhor resposta à radioterapia (GRABENBAUER et al., 2003).

Couture et al. (2002), comparando pacientes com carcinomas da boca quanto à imunoe expressão de Ki 67, um marcador de proliferação celular, encontraram taxas de controle local de 46% em tumores com baixa proliferação celular (<20% Ki – 67) em comparação a 76% de controle para pacientes com altos índices de proliferação (>20%). Grabenbauer et al. (2003), em 82 pacientes com CEC da orofaringe, submetidos à cirurgia e radioterapia, estudaram os índices de apoptose e de proliferação (Ki-67), tendo encontrado como fatores independentes relacionados à sobrevida em 5 anos, o índice de proliferação Ki 67 ($\leq 20\%$: 84% vs $>20\%$: 56%, $p=0,006$) e a duração da RT. Encontraram 2 grupos distintos de pacientes: aqueles com bom controle locoregional de 74% (Ki-67 $> 20\%$ e índice de apoptose $> 1,6\%$), e outro grupo com pior controle locoregional de 32% (Ki-67 $>20\%$ e índice de apoptose $< 1,6\%$). Os autores sugerem que o balanço entre a proliferação e a apoptose poderia identificar os pacientes de risco de recidiva pós tratamento. Outros fatores significativos e envolvidos na resposta ao tratamento, identificados no presente estudo, foram o estado geral do paciente (índice de Zubrod), o emagrecimento e a presença de comorbidades.

6.2.4 Variáveis histopatológicas

Os parâmetros histopatológicos prognósticos e que complementam o TNM incluem a profundidade de invasão, vascular e neural, infiltrado inflamatório peritumoral, extensão extracapsular e grau histológico (CRISSMAN et al., 1984; LYDIATT; SHAH; HOFFMAN, 2001; CARVALHO et al., 2003; MARCUS et al., 2004). A presença de células tumorais em

vasos sangüíneos (invasão vascular), linfáticos (invasão linfática) e em bainha perineural predispõe ao desenvolvimento de metástases linfonodais e à distância, com conseqüente diminuição da sobrevida (CRISSMAN et al., 1984; SEIKALY; RASSEKH, 2001; CARVALHO et al., 2003). O grau de diferenciação histológica do tumor pode estar associado ao risco de metástases linfonodais (GIACOMARRA et al., 1999).

A amostra do estudo, constituída por peças de biópsias, não permitiu a análise adequada dos fatores patológicos pela escassez do material, não sendo possível a análise da presença de invasão vascular, linfática ou perineural. Não se observou relação do grau histológico do tumor e do infiltrado inflamatório com a sobrevida ou resposta ao tratamento, assim como os achados do estudo de Sundaram et al. (2005).

6.2.5 Variáveis de tratamento

A escolha do tratamento depende de vários fatores, entre eles, o estágio da doença, estado geral do paciente, características do tumor, experiência profissional e preferência do paciente. Fatores pouco conhecidos até o momento e em estudo, através da biologia molecular, possivelmente, irão contribuir para o melhor conhecimento do comportamento do câncer da orofaringe e dos critérios para a escolha da melhor forma de tratamento (MACHTAY et al., 2002).

Há controvérsias a respeito do uso de radioterapia associada à quimioterapia ou cirurgia e radioterapia no câncer avançado da orofaringe. (CARVALHO et al., 2003). O tratamento com conservação de órgão implica na radioterapia associada à quimioterapia. Vários estudos demonstraram a superioridade da associação da radioterapia e quimioterapia em comparação à radioterapia isolada, porém, na maioria dos estudos, a sobrevida em 5 anos,

não ultrapassou 50% (PIGNON et al., 2000; OLMI et al., 2003; DENIS et al., 2004; KOVÁCS et al., 2005).

O papel da quimioterapia no câncer da cabeça e do pescoço é controverso. Os resultados com a utilização de drogas combinadas são melhores em comparação ao uso de agentes isolados. A quimioterapia neoadjuvante ao tratamento cirúrgico ou radioterápico tem sido associada à melhora da sobrevida em pacientes portadores de câncer da orofaringe e a maioria dos estudos utiliza a cisplatina associada ao 5FU. Algumas drogas novas estão sendo estudadas e utilizadas no câncer da cabeça e do pescoço (PFISTER et al., 1995; HAFFTY, 1999; DOMENGE et al., 2000; MANTZ et al., 2001).

A principal vantagem do tratamento concomitante, quase sempre utilizando a cisplatina associada ou não ao 5FU, é a possibilidade de cooperação espacial aditiva ou sinergismo, e a principal desvantagem é a toxicidade. A quimioterapia neoadjuvante possibilita a avaliação da resposta ao tratamento instituído, além de um possível efeito no controle da doença à distância. O estudo de metanálise de Pignon et al. (2000), analisando os benefícios da quimioterapia associada à radioterapia, obteve 8% de ganho real de sobrevida aos 2 e 5 anos, utilizando a quimioterapia concomitante à radioterapia.

Um dos estudos clássicos, realizado pelo French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group, foi iniciado em 1994 e recentemente os resultados de 5 anos de seguimento foram publicados. Foram incluídos no estudo 226 pacientes, portadores de CEC da orofaringe, separados em 2 grupos conforme tratamento: RT isolada, com fracionamento convencional (70 Gy em 35 frações), ou RT concomitante à quimioterapia, utilizando carboplatina e 5FU. A sobrevida global aos 5 anos foi de 22%, nos pacientes que receberam RT isolada, e 16% utilizando RT associada à quimioterapia (DENIS et al., 2004).

Neste estudo não se observou diferença de sobrevida ou resposta ao tratamento nos pacientes, conforme o tratamento instituído (RT isolada, quimioterapia neoadjuvante ou concomitante à RT).

Desde 1990 vários estudos têm sido realizados com objetivo de melhorar a sobrevida dos pacientes, através de novas técnicas, especialmente com a utilização do hiperfracionamento. Os resultados dos estudos do European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) e do Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), em mais de 20 anos, recomendaram novos estudos, não tendo comprovado a superioridade do hiperfracionamento em comparação à radioterapia convencional, assim como outros estudos (OLMI et al., 2003).

No presente estudo, apesar de não ter sido observada mudanças da sobrevida quanto ao fracionamento utilizado, o pequeno número de pacientes submetidos ao HF não permitiu demais conclusões.

Hannisdal; Boysen; Evensen (2003), avaliando 310 pacientes portadores de câncer da tonsila palatina, submetidos a diferentes formas de tratamento, encontraram como principais fatores prognósticos a dose e tempo de radioterapia. O ponto de corte para a dose de radioterapia foi de 70 Gy, e quanto ao tempo de radioterapia, foi de 50 dias.

Neste estudo, separando os pacientes em 3 grupos e comparando a dose de radioterapia recebida observou-se maior sobrevida quando foi utilizada dose maior que 70 Gy. Os demais pacientes que receberam doses menores de irradiação, provavelmente obtiveram pior desempenho, pois a maioria desses pacientes não completou o tratamento proposto ou foi submetida a doses paliativas de radioterapia. Além disso, a dose média de radioterapia foi menor nos pacientes com índice de Zubrod 3 (6000 cGy) e maior no Zubrod 1 (6648 cGy) e Zubrod 2 (6171 cGy). Carvalho et al. (2005), demonstraram sobrevida em 3 anos baixa (7%)

nos pacientes submetidos à radioterapia exclusiva, mesmo naqueles que receberam doses maiores de radioterapia.

Grabenbauer et al. (2003), encontraram uma diminuição de 26% da resposta ao tratamento, quando houve prorrogação do tempo de radioterapia por 2 semanas além do habitual, e recomendam que o ideal é manter o tratamento entre 5 a 7 semanas. O tempo médio de radioterapia foi de 62 dias, sendo de 69 dias nos pacientes que completaram o tratamento.

As taxas de metástases à distância variam de aproximadamente 3 a 7% e ocorrem principalmente no pulmão e ossos, na doença avançada ou recidivada (JOHANSEN; GRAU; OVERGAARD, 2000; CARVALHO et al., 2003; CARVALHO et al., 2005; KOWALSKI et al., 2005). Kowalski et al. (2005), identificaram alguns fatores preditivos de metástases à distância, principalmente os pacientes em estádios N3 que apresentaram taxas de 25%. A recidiva pós-tratamento pode elevar as taxas de metástases à distância para 30% (GOURIN; JOHNSON, 2001). Neste estudo a incidência foi de 8% e os locais mais comuns de metástases foram: pulmão (3%) e óssos (2%).

Os pacientes com tumores em estádios clínicos III e IV, submetidos à cirurgia e radioterapia, apresentam risco de recidiva locoregional de 30% (MACHTAY et al., 2002). Carvalho et al. (2003), estudando 2067 pacientes com câncer da boca e orofaringe, encontraram 52% de recidiva local (27% local, 12% locoregional, 8% linfonodal e 3% à distância). Johansen; Grau; Overgaard (2000), estudando 276 pacientes com CEC da orofaringe dos quais 266 receberam radioterapia primária, observaram que 60% apresentaram doença residual ou desenvolveram doença recidivada. Na casuística deste estudo se observou que dos 60% pacientes com resposta completa ao tratamento, 40% apresentaram recidiva local e 15% regional. Além disso, aproximadamente, 63% tiveram doença persistente pós-tratamento.

O seguimento rigoroso pós-tratamento é fundamental, pois permite o diagnóstico precoce das recidivas e de segundo tumores primários, além do estudo da sobrevida (PRIANTE et al., 2005). A taxa de perda de seguimento na casuística aqui apresentada foi de 6% o que é baixa em comparação a outros estudos. As taxas de perda de seguimento em 5 anos foram de 12% no estudo de Carvalho et al. (2003) e de 17% no estudo de Priante et al. (2005).

O prognóstico dos pacientes com câncer da orofaringe pode ser determinado no primeiro atendimento, avaliando-se a gravidade da sintomatologia, sendo de grande importância a investigação da presença de emagrecimento, disfagia, otalgia e queixas de nódulos cervicais. A presença de sintomatologia exuberante, nos pacientes com doença em estágio inicial, pode indicar uma maior agressividade do tumor, porém outros estudos são necessários para a definição do impacto da sintomatologia nesses pacientes. A avaliação do estado geral e emagrecimento são importantes no planejamento do tratamento e geralmente não são valorizados como fatores prognósticos na rotina do oncologista.

Há dados suficientes na literatura para a determinação da presença de comorbidades como fator prognóstico, sejam associadas a tratamentos menos agressivos instituídos ou a outros fatores. Os pacientes tabagistas e etilistas também merecem atenção especial durante o planejamento do tratamento, porquanto apresentam freqüentemente comorbidades associadas que devem ser diagnosticadas e tratadas.

Os fatores clínicos citados podem ser utilizados na escolha do tratamento. Os pacientes com quadro clínico de emagrecimento, comprometimento do estado geral e com a presença de comorbidades, não são bons candidatos à cirurgia, entretando, conforme os achados do estudo, são pouco responsivos à radioterapia e à quimioterapia. Possivelmente uma abordagem mais agressiva para a melhora do estado geral destes pacientes, incluindo o

tratamento das comorbidades, possa aumentar a resposta ao tratamento instituído e conseqüentemente as taxas de sobrevida.

Alguns fatores estão correlacionados ao prognóstico apenas em tipos específicos de tratamento, isto é, fornecem informações quanto ao potencial do paciente em responder a determinado tratamento. Estudos adicionais são necessários para determinar a melhor forma de associação de todas as variáveis prognósticas ao sistema de estadiamento TNM.

CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que:

- Foram identificados fatores prognósticos clínicos e tumorais correlacionados à sobrevida nos pacientes portadores de carcinoma epidermóide da orofaringe submetidos a um tipo específico de tratamento.
- Os fatores prognósticos clínicos, idade, estado geral do paciente, emagrecimento, presença de comorbidades e sintomatologia foram variáveis importantes, correlacionadas à sobrevida e à resposta ao tratamento.
- O estágio de gravidade dos sintomas avaliado pelo modelo de Pugliano e o modelo de Piccirillo são fáceis de serem aplicados e fornecem informações prognósticas importantes.
- Os fatores prognósticos correlacionados ao tumor e ao tratamento identificados foram: o estadiamento, a mobilidade dos linfonodos, o envolvimento de partes moles do pescoço e a dose de radioterapia utilizada. A resposta ao tratamento foi maior nos pacientes com leões exofíticas, localizadas no palato mole e nos pacientes que receberam dose de radioterapia acima de 70 Gy.

- Todos os sistemas de estadiamento mostraram-se significativos na avaliação da sobrevida, tendo se destacado, na população estudada, os sistemas de TANIS 3, Berg e Hart.

- Inúmeras variáveis potencialmente correlacionam-se ao prognóstico do câncer da orofaringe, porém poucas apresentam valor prognóstico independente. Os fatores prognósticos independentes foram: o estado geral do paciente, o estágio de gravidade dos sintomas de Pugliano, a presença de comorbidades e o sistema de estadiamento de Berg.

- A combinação de fatores clínicos resulta num estágio de gravidade clínica de grande relevância, podendo ser associada aos dados morfológicos do TNM ou aos demais sistemas de estadiamento, para uma melhor avaliação do prognóstico de pacientes com carcinoma da orofaringe.

REFERÊNCIAS

ALLISON, P.; FRANCO, E.; BLACK, M.; FEINE, J. The role of professional diagnostic delays in the prognosis of upper aerodigestive tract carcinoma. **Oral Oncol**, n. 34, p. 147-153, 1998.

AMBROSCH, P.; KRON, M.; FREUDENBERG, L.S. Clinical staging of oropharyngeal carcinoma: a critical evaluation of a new stage grouping proposal. **Cancer**, v. 82, n. 9, p.1611-1612, 1998.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. AJCC cancer staging manual. 5th ed. New York: John Wiley & Sons; 1997.

AMORIM FILHO, F.S.; SOBRINHO, J.A.; RAPAPORT, A. et al. Estudo clínico-epidemiológico do carcinoma epidermóide da base da língua. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 69, n. 2, p. 175-179, 2003.

AMORIM FILHO, F.S.; SOBRINHO, J.A.; RAPOPORT, A. et al. Estudo de variáveis demográficas, ocupacionais e co-carcinogênicas no carcinoma espinocelular da base de língua nas mulheres. **Rev Bras Otorrinolaringol.**, v. 69, n. 4, p. 472-478, 2003.

AMORIM FILHO, F.S.; SOBRINHO, J.A.; RAPAPORT, A. et al. Paradigmas da disseminação local do carcinoma epidermóide da base da língua. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, v.70, n. 4, p. 471-477, 2004.

AMORIM FILHO, F.S.; SOBRINHO, J.A.; RAPAPORT, A. et al. Paradigma da disseminação linfática no carcinoma espinocelular da base da língua. **Rev. Col. Brás. Cir.**, v. 33, n. 2, p. 79-83, 2006.

ANDREOTTI, M.; RODRIGUES, N.A.; ELUF-NETO, J. et al. Ocupação e câncer da boca e orofaringe. **Cad. Saúde Pública**, v. 22, n. 3, p.543-552, 2006.

ANG, K.K.; THAMES, H.D. Altered fractionation Schedule. In: **Principles and Practice of Radiation Oncology**. PEREZ, C.A.; BRADY, L.W. 4rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, New York, NY, 2003. cap. 10, p. 347-353.

APRIGLIANO FILHO, F.; MOREIRA, J.S. Anatomia, Embriologia e Fisiologia da Faringe. In: CARVALHO, M.B. ed. **Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia**. São Paulo: Atheneu, v. 1, p. 379-403, 2001.

BAILEY, B.J. Beyond the “New” TNM Classification. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**; n. 117, p. 369-371, 1991.

BATSAKIS, J. Comorbidity and survival in head and neck cancer. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 8, n. 4, p. 245-246, 2001.

BEN-IZHAK, O.; KABLAN, F.; LASTER, Z. et al. Oropharyngeal cancer pathogenesis: Ubiquitin proteolytic, apoptotic and epidermal growth factor related pathways act in concert—first report. **Oral Oncology**, n. 41, p. 851-860, 2005.

BENTZEN, S.M.; JOHANSEN, L.V.; OVERGAARD, J. et al. Clinical radiobiology of squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.**, v. 20, n. 6, p. 1197-206, 1991.

BERG, H. Die prognostische relevanz des TNM-systems für oropharynxkarzinome. **Tumordiagn Ther**, n. 13, p. 171-177, 1992.

BETTENDORFA, O.; PIFFKO'B, J.; BA'NKFALVI, A. Prognostic and predictive factors in oral squamous cell cancer: important tools for planning individual therapy? **Oral Oncology**, n. 40, p. 110-119, 2004.

BRENNAN, J.A.; MAO, L.I.; HRUBAN, R.H. et al. Molecular Assessment of Histopathological Staging in Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. **N Eng J Med**, n. 332, p. 429-435, 1995.

BROSS, I.D.; COOMBES, J. Early onset of oral cancer among women who drink and smoke. **Oncology**, n.33, p.136-139, 1976.

BROUHA, X.D.R.; TROMP, D.M.; DE LEEUW, J.R.J.; HORDIJK, G.J.; WINNUBST, J.A. Increasing incidence of advanced stage head and neck tumours. **Clin Otolaryngol**; n. 28, p. 231-234, 2003.

BROUHA, X.D.R.; TROMP, D.M.; HORDIJK, G. et al. Oral and pharyngeal cancer: analysis of patient delay at different tumor stages. **Head Neck**, n. 27, p. 939-945, 2005.

BROWMAN, G.P.; WONG, G.; HODSON, I. et al. Influence of Cigarette Smoking on the Efficacy of Radiation Therapy in Head and Neck Cancer. **New Engl J Med**, v. 328, n. 3, p.159-163, 1993.

BURKE, H.B.; HENSON, D.E. The American Joint Committee on Cancer. Criteria for prognostic factors and for an enhanced prognostic system. **Cancer**, v. 72, n. 10, p. 3131-3135, 1993.

CANDELA, F.C.; KOTHARI, K.; SHAH, J.P. Patterns of cervical node metastases from squamous carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. **Head Neck**, n. 12, p. 197-203, 1990.

CARVALHO, A.L.; IKEDA, M.K.; MAGRIN, J.; KOWALSKI, L.P. Trends of oral and oropharyngeal cancer survival over five decades in 3267 patients treated in a single institution. **Oral Oncology**, n. 40, p. 71-76, 2004.

CARVALHO, A.L.; PINTOS, J.; SCHLECHT, N.F. et al. Predictive factors for diagnosis of advanced-stage squamous cell carcinoma of the head and neck. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 128, p. 313-318, 2002.

CARVALHO, A.L.; MAGRIN, J.; KOWALSKI, L.P. Sites of recurrence in oral and oropharyngeal cancers according to the treatment approach. **Oral Dis.**, v. 9, n. 3, p. 112-118, may/2003.

CARVALHO, A.L.; SINGH, B.; SPIRO, R.H.; KOWALSKI, L.P.; SHAH, J.P. Cancer of the oral cavity: a comparison between institutions in a developing and a developed nation. **Head Neck**, v. 26, n. 1, p. 31-38, 2004.

CARVALHO, A.L.; KOWALSKI, L.P.; AGRA, I.M. et al. Treatment results on advanced neck metastasis (N3) from head and neck squamous carcinoma. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 132, n. 6, p. 862-868, jun/2005.

CARVALHO, A.L.; NISHIMOTO, I.N.; CALIFANO, J.A. et al. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. **International Journal of Cancer**, v. 114, Issue 5, p. 806-816, 2005.

CHEN, P.H.; KO, Y.C.; YANG, H.C. et al. Important prognostic factors of long-term oropharyngeal carcinoma survivors in Taiwan. **Oral Oncology**, n. 40, p. 847-855, 2004.

CHOI, K.; KIM, M.; YUN, P. et al. Independent prognosis factors of 861 cases of oral squamous cell carcinoma in Korean adults. **Oral Oncology**, n. 42, p. 208-217, 2006.

CONWAY, D.I.; STOCKTON, D.L.; WARNAKULASURIYA, K.A.A.S. et al.. Incidence of oral and oropharyngeal cancer in United Kingdom (1990–1999) - recent trends and regional variation. **Oral Oncology**, n. 42, p. 586-592, 2006.

COOKE, R. **A Guerra Contra o Câncer**. Editora Objetiva, Rio de Janeiro - RJ. 2001 ISBN 85-7302-419-4.

CORREIA, L.M.C. **Fatores prognósticos clínicos, anatomopatológicos e terapêuticos em carcinoma epidermóide da base da língua**. 2006. 63f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

COUTURE, C.; RAYBAUD-DIOGÈNE, H.; TÊTU, B. et al. Markers of radioresistance in head and neck carcinomas. **Cancer**, n. 94, p. 713-722, 2002.

CRISMAN, J.D.; LIU, W.Y.; GLUCKMAN, J.L. et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Cancer**, n. 54, p. 2295-2304, 1984.

DELEYIANNIS, F.W.B.; THOMAS, D.B.; VAUGHAN, T.L. et al. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer. **J Natl Cancer Inst**, v. 88, n. 8, p. 542-549, 1996.

DAVIS, T.E.; MCFADDEN, E.T.; CARBONE, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol**, n. 5, p. 649-655, 1982.

DENIS, F.; GARAND, P.; BARDET, E. et al. Final results of the 94-01 French head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. **J. Clin Oncol.**, New York, v. 22, n. 1, p. 69-76, jan. 2001.

DERKS, W.; DE LEEUW, R.J.; HORDIJKA, G.J. Elderly patients with head and neck cancer: the influence of comorbidity on choice of therapy, complication rate, and survival. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 13, p. 92-96, 2005.

DIAS, E.J.R. et al. Neoplasms of Head and Neck. In: KUFELT, D.W. et al. **Frei-Holland Cancer Medicine**. London: BC Decker, 2003. Cap. 26.

DIB, L.L.; SABBA, L.M.B.; MARQUES, L.A. et al. Fatores prognósticos em carcinoma de borda de língua: análise clínica e histopatológica. **Acta Oncol Bras**, v. 14, n. 2, p. 88-93, 1994.

DIETZ, A.; RUDAT, V.; CONRADT, C. et al. Impact of Hemoglobin Levels on Tumor Oxygenation: the Higher, the Better? **HNO**, v. 48, n. 9, p. 655-664, 2000.

DOMENGE, C.; HILL, C.; LEFEBVRE, J.L. et al. Chemotherapy prior to loco-regional treatment has survival benefits for people with cancer of the oropharynx. Chemotherapy prior to loco-regional treatment has survival benefits for people with cancer of the oropharynx. **Br J Cancer**, n. 83, p.1594-1598, 2000.

DOUGLAS, W.G.; RIGUAL, N.R.; GIESE, W. et al. Advanced Soft Palate Cancer: The Clinical Importance of the Parapharyngeal Space. **Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 133, p. 66-69, 2005.

DOWECK, I.; DENYS, D.; ROBBINS, K.T. et al. Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. **Laryngoscope**, v. 112, n. 10, p. 1742-1749, 2002.

DOWECK, I.; ROBBINS, K.T.; MENDENHALL, W.M. et al. Neck level-specific nodal metastases in oropharyngeal cancer: is there a role for selective neck dissection after definitive radiation therapy? **Head Neck**, v. 25, n. 11, p. 960-967, 2003.

ELTER, J.R.; PATTON, L.L.; STRAUSS, R.P. Incidence rates and trends for oral and pharyngeal cancer in North Carolina: 1990-1999. **Oral Oncol**, v. 41, n. 5, p. 470-479, 2005.

FORTIN, A.; RAYBAUD-DIOGENE, H.; TETU, B. et al. Markers of neck failure in oral cavity and oropharyngeal carcinomas treated with radiotherapy. **Head Neck**, v. 23, n. 2, p.87-93, 2001.

FOULKES, W.D.; BRUNET, J.S.; KOWALSKI, L.P. et al. 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**, v. 63, n. 6, p. 769-773, dec/1995.

FRANCESCHI, D.; GUPTA, R.; SPIRO, R.H. et al. Improved Survival in the Treatment of Squamous Carcinoma of the Oral tongue. **American Journal of Surgery**, v. 166, n. 4, p. 360-365, 1993.

FRANZI, S.A. **Fatores prognósticos clínicos, histopatológicos, terapêuticos e biomarcadores em carcinoma epidermóide de tonsila palatina**. 2002. 128 f. Tese (Doutorado em Oncologia) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

GIACOMARRA, V.; TIRELLI, G.; PAPANIKOLLA, L. et al. Predictive factors of nodal metastases in oral cavity and oropharynx carcinomas. **Laryngoscope**, v. 109, n. 5, p. 795-799, 1999.

GOLDSTEIN, D.P.; IRISH, J.C. Head and neck squamous cell carcinoma in the young patient. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 13, p. 207-211, 2005.

GORSKY, M.; DAYAN, D. Referral delay in diagnosis of oro/oropharyngeal cancer in Israel. **Eur J Cancer B Oral Oncol.**, n. 318, p. 166-168, 1995.

GOURIN, C.G.; JOHNSON, J.T. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the base of tongue. **Head Neck**, v. 23, p. 653-660, 2001.

GOURIN, C.G.; MCAFEE, W.F.; NEYMAN, K.M. et al. Effect of comorbidity on quality of life and treatment selection in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. **Laryngoscope**, n. 115, p.1371-1375, 2005.

GRABENBAUER, G.G.; SUCKORADA, O.; NIEDOBITEK, G. et al. Imbalance between proliferation and apoptosis may be responsible for treatment failure after postoperative radiotherapy in squamous cell carcinoma of the oropharynx. **Oral Oncol**, v. 39, n. 5, p. 459-469, 2003.

GREENLEE, R.T.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, P.A. Cancer statistics, 2000. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 50, n. 1, p. 7-33, 2000.

GRIFFIN, T.W.; PAJAK, T.F.; GILLESPIE, B.W. et al. Predicting the response of head and neck cancers to radiation therapy with a multivariate modelling system: an analysis of the RTOG head and neck registry. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 10, n. 4, p.481-487, 1984.

GROOME, P.A.; SCHULZE, K.; BOYSEN, M. et al. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity. **Head Neck**, v. 23, n. 8, p. 613-624, 2001.

HAFFTY, B.G. Concurrent chemoradiation in the treatment of head and neck cancer. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 13, n. 5, p. 719-725, 1999.

HALL, S.F.; GROOME, P.A.; ROTHWELL, D.; DIXON, P.F. Using TNM staging to predict survival in patients with squamous cell carcinoma of head & neck. **Head Neck**, n. 21, p. 30-38, 1999.

HALL, S.F.; ROCHON, P.A.; STREINER, D.L. et al. Measuring Comorbidity in Patients With Head and Neck Cancer. **Laryngoscope**, n.112, p. 1988-1996, 2002.

HAN, P.; HU, K.; FRANK, D.K. et al. Management of Cancer of the Base of Tongue. **Otolaryngol Clin N Am**, n. 38, p. 75-85, 2005.

HANNISDAL, K.; BOYSEN, M.; EVENSEN, J.F. Different prognostic indices in 310 patients with tonsillar carcinomas. **Head Neck**, n. 25, p. 123–131, 2003.

HARRISON, L.B.; FERLITO, A.; SHAHA, A.R. et al. Current philosophy on the management of cancer of the base of the tongue. **Oral Oncology**, n. 39, p. 101-105, 2003.

HART, A.A.; MAK-KREGAR, S.; HILGERS, F.J. et al. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. **Cancer**, v. 75, n. 11, p. 2656-2662, 1995.

HO, T.; ZAHURAK, M.; KOCH, W.M. Prognostic Significance of Presentation-to-diagnosis Interval in Patients with Oropharyngeal Carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.**, n. 130, p. 45-51, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Ministério da Saúde. **Registro Hospitalar de Câncer** – Relatório Anual 1994-1998. Instituto Nacional do Câncer. Ministério da Saúde. ISBN 85-7318-083-8. Rio de Janeiro, 2004.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER – INCA. Ministério da Saúde. **Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil**. ISBN 85-7318-112-5. Rio de Janeiro: INCA, 2005.

JACOBS, J.R.; SPITZNAGEL, E.L.; SESSIONS, D.G. Staging parameters for cancers of the head and neck: a multi-factorial analysis. **Laryngoscope**, v. 95, n. 11, p. 1378-1381, 1985.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; WARD, E. et al. Cancer Statistics, 2006. **CA Cancer J Clin**, n. 56, p. 106-130, 2006.

JOHANSEN, L.V.; GRAU, C.; OVERGAARD, J. Squamous cell carcinoma of the oropharynx an analysis of treatment results in 289 consecutive patients. **Acta Oncologica**, v. 39, n. 4, p. 985-994, 2000.

JOHNSON, J.T.; BARNES, E.L.; MYERS, E.N. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastasis. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.**, n. 107, p. 725-728, 1981.

JONES, G.W.; BROWMAN, G.; GOODYEAR, M. et al. Comparison of the addition of T and Ninteger scores with TNM stage groups in head and neck cancer. **Head Neck**, n. 15, p. 497-503, 1993.

KANDA, J.L. Epidemiologia, diagnóstico, patologia e estadiamento dos tumores da faringe. In: CARVALHO, M.B. ed. **Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia**. São Paulo: Atheneu. 2001. p. 415-423.

KIRICUTA, I.C. The importance of correct stage grouping in oncology. Results of a nationwide study of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. **Cancer**, v. 77, n. 3, p. 587-590, 1996.

KLIGERMAN, J.; LIMA, R.A. Prevenção e conduta nas complicações do tratamento das metástases cervicais. In: CARVALHO, M.B. ed. **Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia**. São Paulo: Atheneu. 2001. p. 211-217.

KOVÁCS, A.F.; DÖBERT, N.; GAA, J. et al. Positron emission tomography in combination with sentinel node biopsy reduces the rate of elective neck dissections in the treatment of oral and oropharyngeal cancer. **J Clin Oncol**, n. 22, p. 3973-3980, 2004.

KOVÁCS, A.F.; MOSE, S.; BOTTCHEER, H.D. et al. Multimodality treatment including postoperative radiation and concurrent chemotherapy with weekly docetaxel is feasible and effective in patients with oral and oropharyngeal cancer. **Strahlenther Onkol**, n. 181, p. 26-34, 2005.

KOWALSKI, L.P.; FRANCO, E.L.; TORLONI, H. et al.. Lateness of diagnosis of oral and oropharyngeal carcinoma: factors related to the tumor, the patient and health professionals. **Eur J Cancer B Oral Oncol.**, n. 308, p. 167-173, 1994.

KOWALSKI, L.P.; CARVALHO, A.L.; PRIANTE, A.V.M. et al. Predictive factors for distant metastasis from oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncol.**, v. 41, n. 5, p. 534-541, 2005.

KRAUS, D.H.; VASTOLA, A.P.; HUVOS, A.G.; SPIRO, R.H. Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue. **Am. J. Surg.**, v. 166, n. 4, p. 384-388, 1993.

KRAUS, D.H.; JOE, J.K. Neoplasms of the Oral Cavity and Oropharynx. In: **Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery**. SNOW, J.B.; BALLENGER, J.J. 6ª. Edição. 2003. n. 61, p. 1408-1440.

LEE, W.R.; MENDENHALL, W.M.; PARSONS, J.T. Carcinoma of the tonsillar region; a multivariate analysis of 243 patterns treated with radical radiotherapy. **Head Neck**, n. 15, p. 283-288, 1993.

LICITRA, L.; ROSSINI, C.; BOSSI, P. et al.. Advances in the changing patterns of aetiology of head and neck cancers. **Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 14, p. 95-99, 2006.

LIN, D.T.; COHEN, S.M.; COPPIT, G.L. et al.. Squamous cell carcinoma of the oropharynx and hypopharynx. **Otolaryngol Clin N Am**, n. 38, p. 59-74, 2005.

LYDIATT, W.M.; SHAH, J.P.; HOFFMAN, H.T. AJCC stage grouping for head and neck cancer: should we look at alternatives? A report of the head and neck sites task force. **Head Neck**, v. 23, n. 8, p. 607-612, 2001.

MACHTAY M; ROSENTHAL DI; HERSHOCK D, et al. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. **J Clin Oncol**, n. 20, p. 3964-3971, 2002.

MACHTAY, M. Selected topics in head and neck cancer. **Community Oncology**, v. 3, n. 10, p. 644-650, 2006.

MAGRIN, J.; KOWALSKI, L.P.; SABOIA, M. et al. Major glossectomy: end results of 106 cases. **Eur J Cancer B Oral Oncol**, v. 32B, n. 6, p. 407-412, nov/1996.

MALONE, J.P.; STEPHENS, J.A.; GRECULA, J.C. et al. Disease control, survival, and functional outcome after multimodal treatment for advanced-stage tongue base cancer. **Head Neck**, p. 561-572, 2004.

MANSOUR, O.I.; SNYDERMAN, C.H.; D'AMICO, F. Association Between Tobacco Use and Metastatic Neck Diseases. **Laryngoscope**, n. 113, p.161-166, 2003.

MANTZ, C.A.; VOKES, E.E.; STENSON, K. et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of loco-regional advanced oropharyngeal cancer. **The Cancer Journal**, v. 7, n. 2, p. 234-242, 2001.

MARCUS, B.; ARENBERG, D.; LEE, J. et al. Prognostic factors in oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Cancer**, v. 101, n. 12, p. 2779-2787.

MENDENHALL, W.M.; STRINGER, S.P.; AMDUR, R.J.; HINERMAN, R.W.; MOORE-HIGGS, G.J.; CASSISI, N.J. Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue? **J. Clin. Oncol.**, v. 18, n. 1, p. 35-42, jan. 2000.

MIGUEL, R.E.V.; VILLA, L.L.; CORDEIRO, A.C. et al. Low prevalence of human papillomavirus in a geographic region with a high incidence of head and neck cancer. **American Journal Surgery**, n. 176, p. 428-429, 1998.

MICK, R.; VOKES, E.E.; WEICHSELBAUM, R.R.; PANJE, W.R. Prognostic factors in advanced head and neck cancer patients undergoing multimodality therapy. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 105, n. 1, p. 62-73, 1991.

MUYLLE, K.; CASTAIGNE, C.; FLAMEN, P. ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomographic imaging: recent developments in head and neck cancer. **Curr Opin Oncol.**, v. 17, n. 3, p. 249-253, May 2005.

NETTERVILLE, J.L. et al. What's new in otolaryngology. **J Am College Surgeons**, v. 192, n. 6, p. 750-760, 2001.

NGUYEN, T.V.; YUEH, B. Weight loss predicts mortality after recurrent oral cavity and oropharynx carcinomas. **Cancer**, v. 95, n. 3, p. 553-562, 2002.

OLMI, P.; CRISPINO, S.; FALLAI, C. et al. Locoregionally advanced carcinoma of the oropharynx: conventional radiotherapy vs. accelerated hyperfractionated radiotherapy vs. concomitant radiotherapy and chemotherapy- a multicenter randomized trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 55, n. 1, p. 78-92, 2003.

OZER, E.; GRECUA, J.C.; AGRAWAL, A. et al. Long-term results of a multimodal intensification regimen for previously untreated advanced resectable squamous cell cancer of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx. **Laryngoscope**, n. 116, p. 607-612, 2006.

PARISE-JUNIOR, O.; CARVALHO, L.V.; MIGUEL, R.E.V. et al. Prognostic impact of p53, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor on head and neck carcinoma. **São Paulo Med J.**, v. 122, n. 6, p. 264-268, 2004.

PARKER, T.; SMITH, E.; RITCHIE, J.M. et al. Head and neck cancer associated with herpes simplex virus 1 and 2 and other risk factors. **Oral Oncology**, n. 42, p. 288-296, 2006.

PATEL, S.G.; SHAH, J.P. Tumors of the Oropharynx. In: **American Cancer Society Atlas of Clinical Oncology - Cancer of the Head and Neck**. JATIN, P.; SHAH, B.C. Decker Inc, Hamilton, London, 2001. Cap. 6, p. 127-144.

PATEL, S.G.; SHAH, J.P. TNM Staging of Cancers of the Head and Neck: Striving for Uniformity Among Diversity. **CA Cancer J Clin**, n. 55, p. 242-258, 2005.

PEDRUZZI, P.A.G.; TOMASICH, F.D.S.; ORLANDI, D. et al. Relatório do Registro Hospitalar de Câncer 2000 a 2004 Incluindo estudo de sobrevida de pacientes de 1990 a 1999 com seguimento de 5 anos. Liga Paranaense de Combate do Câncer. Curitiba – Paraná, 2006. Disponível em: <<http://www.lpcc.org.br>>.

PFISTER, D.G.; HARRISON, L.B.; STRONG, E.W. et al. Organ-function preservation in advanced oropharynx cancer: results with induction chemotherapy and radiation. **J Clin Oncol**, v. 13, n. 3, p. 671-680, 1995.

PICCIRILLO, J.F. Importance of Comorbidity in Head and Neck Cancer. **Laryngoscope**, n. 110, p. 593-602, 2000.

PICCIRILLO, J.F. Purposes, problems and proposals for progress in cancer staging. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 121, p. 145-149, 1995.

PICCIRILLO, J.F.; FEINSTEIN, A.R. Clinical Symptoms and Comorbidity: significance for the Prognostic Classification of Cancer. **Cancer**, v. 77, n. 5, p. 834-842, 1996.

PICCIRILLO, J.F.; LACY, P.D.; BASU, A. et al. Development of a New Head and Neck Cancer-Specific Comorbidity Index. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 128, p. 1172-1179, 2002.

PICCIRILLO, J.F.; SPITZNAGEL, E.L.; VERMANI, N. et al Comparison of Comorbidity Indices for Patients With Head and Neck Cancer. **Med Care**, n. 42, p. 482-486, 2004.

PICCIRILLO, J.F.; TIERNEY, R.M.; COSTAS, I. et al. Prognostic Importance of Comorbidity in a Hospital-Based Cancer Registry. **JAMA**, n. 291, p. 2441-2447, 2004.

PICCIRILLO, J.F.; WELLS, C.K.; SASAKI, C.T. et al. New clinical severity staging system for cancer of the larynx. Five-year survival rates. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, v. 103, n. 2, p. 83-92, 1994.

PIGNON, J.P.; BOURHIS, J.; DOMENGE, C. et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. **Lancet**, n. 355, p. 949-955, 2000.

PRIANTE, A.V.; CARVALHO, A.L.; RIBEIRO, K.C.B. et al. The importance of long-term follow-up of head and neck cancer patients for reliable survival analysis. **Otolaryngol Head Neck Surg.**, v. 133, n. 6, p. 877-881, 2005.

PUKKILA, M.J.; VIRTANIEMI, J.A.; KUMPULAINEN, E.J. et al. Nuclear [beta] catenin expression is related to unfavourable outcome in oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. **J Clin Pathol**, v. 54, n. 1, p. 42-47, 2001.

PUGLIANO, F.A.; PICCIRILLO, J.F.; ZEQUEIRA, M.R. et al. Symptoms as an index of biologic behavior in head and neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg**, n.120, p.380-386, 1999.

QUON, H.; LIU, F.F.; CUMMINGS, B.J. Potential molecular prognostic markers in head and neck squamous cell carcinomas. **Head Neck**, n. 23, p. 147-159, 2001.

READ, W.L.; TIERNEY, R.M.; PAGE, N.C. et al. Differential Prognostic Impact of Comorbidity. **J Clin Oncol**, n. 22, p. 3099-3103, 2004.

REICHART, P.A.; DIETRICH, T.; KHONGKHUNTHIAN, P.; SRISUWAND, S. Decline of oropharyngeal cancer in Chiangmai province, Thailand, between 1988 and 1999. **Oral Oncology**, n. 39, p. 569-573, 2003.

RIBEIRO, K.C.B.; KOWALSKI, L.P.; LATORRE, M.R.D.O. Impact of Comorbidity, Symptoms, and Patients' Characteristics on the Prognosis of Oral Carcinomas. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.**, n. 126, p. 1079-1085, 2000.

RIEGER, J.M.; ZALMANOWITZ, J.G.; WOLFAARDT, J.F. et al. Functional outcomes after organ preservation treatment in head and neck cancer: a critical review of the literature. **Int J Oral Maxillofac Surg.**, v. 35, n. 7, p. 581-587, 2006.

RODRIGUEZ, T.; ALTIERIC, A.; CHATENOU, L. et al. Risk factors for oral and pharyngeal cancer in young adults. **Oral Oncology**, n. 40, p. 207-213, 2004.

SAPUNDZHIEV, N.R.; BARTH, P.J.; VACHA, P. et al. Effectiveness of radiochemotherapy on lymph node metastases in patients with stage IV oropharyngeal cancer. **Oral Oncol.**, v. 40, n. 10, p. 1007-1016, Nov. 2004.

SEIKALY, H.; RASSEKH, C.H. Oropharyngeal Cancer. In: BAYLEI, B. (Ed.) **Head and Neck Surgery and Otolaryngology**. Third edition. New York: Lippincott - Raven, 2001. Chap.117.

SHAH, J.P.; LYDIATT, W. Treatment of cancer of head and neck. **CA- Cancr J Clin**, v. 45, p. 352-368, 1995.

STEIN, M.; HERBERHOLD, C.; WALTHER, E.K. Influence of comorbidity on the prognosis of squamous cell carcinoma in the head and neck. **Laryngorhinootologie**, v. 79, n. 6, p. 345-349, 2000.

STELL, P.M.; NASH, J.R.G. In: Scott-Brown-s Otolaryngology. 5ª Ed. Cap. 12, p. 235-249.

STRONG, E.W.; KASDORF, H.; HENK, J.M. Squamous cell carcinoma of the head and neck. In: HERMANEK, P.; GOSPODAROWICZ, M.K.; HENSON, D.E.; HUTTER, R.V.P.; SOBIN, L.H. **Prognostic Factors in Cancer**. Berlin, Heidelberg, New York: Springer; 1995.

SU, C.K.; BHATTACHARYA, J.; WANG, C.C. Role of neck surgery in conjunction with radiation in regional control of node-positive cancer of the oropharynx. **Am. J. Clin. Oncol.**, v. 25, n. 2, p. 109-116, apr. 2002.

SUNDARAM, K.; SCHWARTZ, J.; HAR-EL, G. et al. Carcinoma of the Oropharynx: Factors Affecting Outcome. **Laryngoscope**, n. 115, p. 1536-1542, 2005.

SYNDERMAN, C.H.; WAGNER, R.L. Superiority of the T and N integer score (TANIS) staging for squamous cell carcinoma of the oral cavity. **Otolaryngol Head Neck Surg**, n. 122, p. 691-694, 1995.

TINOCO, J.A.; SILVA, A.F.; OLIVEIRA, C.A.B. et al. Correlação da infecção viral pelo papilomavírus humano com as lesões papilomatosas e o carcinoma epidermóide na boca e orofaringe. **Rev Assoc Med Bras**, v. 50, n. 3, p. 252-256, 2004.

TOMASICH, F.D.S.; ORLANDI, D; SILVA, R.C.A. et al. Relatório do Registro Hospitalar de Câncer 1990 a 1999. Liga Paranaense de Combate do Câncer. Curitiba, Paraná, 2000. Disponível em: <<http://www.lpcc.org.br>>.

TOMASICH, F.D.S.; COSTA, P.B. Câncer gástrico em idosos.. In: LINHARES, E.; LOURENÇO, L.G.; SANO, T. **Atualização em Câncer Gástrico**. 1 ed. São Paulo: Tecmedd, 2005, v. 1, p. 175-186.

TSCHUDI, D.; STOECKLI, S.; SCHMID, S. Quality of life after different treatment modalities for carcinoma of the oropharynx. **Laryngoscope**, n. 113, p. 1949-1954, 2003.

VAN WAES, C. Molecular Biology of Squamous Cell Carcinoma. In: **Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery**. SNOW, J.B.; BALLENGER, J.J. 6^a. Ed. 2003. n. 56, p. 1309-1320.

VANSELOW, B.; EBLE, M.J.; RUDAT, V. et al. Oxygenation of advanced head and neck cancer: prognostic marker for the response to primary radiochemotherapy. **Otolaryngol Head Neck Surg**, v. 122, n. 6, p. 856-862, 2000.

VARTANIAN, J.G.; PONTES, E.; AGRA, I.M.; CAMPOS, O.D.; GONCALVES-FILHO, J.; CARVALHO, A.L.; KOWALSKI, L.P. Distribution of metastatic lymph nodes in oropharyngeal carcinoma and its implications for the elective treatment of the neck. **Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg**, v. 129, n. 7, p. 729-732, 2003.

WADSLEY, J.C.; BENTZEN, S.M. Investigation of relationship between change in locoregional control and change in overall survival in randomized controlled trials of modified radiotherapy in head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 60, n. 5, p. 1405-1409, 2004.

WANG, C.C. et al. Local control of oropharyngeal carcinoma after two accelerated hyperfractionation radiation therapy schemes. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, n. 14, p. 1143-1146, 1988.

WARD, E.; JEMAL, A.; COKKINIDES, V. et al. Cancer Disparities by Race/Ethnicity and Socioeconomic Status. **CA Cancer J Clin**, n. 54, p. 78-93, 2004.

WIJFFELS, K.I.; KAANDERS, J.H.; RIJKEN, P.F. et al. Vascular architecture and hypoxic profiles in human head and neck squamous cell carcinomas. **Br J Cancer**, v. 83, n. 5, p. 674-683, 2000.

WOOD, K. Audit of nutritional guidelines for head and neck cancer patients undergoing radiotherapy. **J Hum Nutr Diet**, v.18, n. 5, p. 343-351, 2005.

WOOLGAR, J.A. Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Oral Oncol**, v. 42, p. 229-239, 2006.

YANCIK, R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. **Cancer**, n. 80, p. 1273-1283, 1997.

ZHEN, W.; KARNELL, L.H.; HOFFMAN, H.T.; FUNK, G.F.; BUATTI, J.M.; MENCK, H.R. The National Cancer Data Base on squamous cell carcinoma of the base of tongue. **Head Neck**, v. 26, n. 8, p. 660-674, 2004.

ZHENG, T.; HOLFOLD, T.; CHEN, Y. et al. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption: a case control study. **Oral Oncol**, n. 33, p. 852-859, 1997.