

Renato de Castro Capuzzo

**AVALIAÇÃO DE RESPOSTA RADIOLÓGICA, CLÍNICA E PATOLÓGICA A QUIMIOTERAPIA DE
INDUÇÃO EM CÂNCER DE SEIOS PARANASAIS E FOSSA NASAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. André Lopes Carvalho

Co-orientador: Prof. Dr. Luciano de Souza Viana

Barretos, SP

2015

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada por Rafael de Paula Araújo CRB 8/9130
Biblioteca da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos

C255a Capuzzo, Renato de Castro

Avaliação de resposta radiológica, clínica e patológica a quimioterapia de indução em câncer de seios paranasais e fossa nasal / Renato de Castro Capuzzo. - Barretos, SP 2015.

f. : il.

Orientador: André Carvalho Lopes

Co-orientador: Luciano de Souza Viana

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos, 2015.

1. Quimioterapia de Indução. 2. Seios Paranasais. 3. Neoplasias. 4. Cavidade Nasal. 5. Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos. 6. Terapia Combinada. I. Autor. II. Lopes, André Carvalho

CDD 617.057

FOLHA DE APROVAÇÃO

Renato de Castro Capuzzo

Avaliação de resposta radiológica, clínica e patológica a quimioterapia de indução em câncer de seios paranasais e fossa nasal

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos para obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de Concentração: Oncologia

Data da aprovação: 31/07/2015

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Gilberto de Castro Junior

Instituição: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

Prof.^a Dra. Jossi Ledo Kanda

Instituição: Universidade de São Paulo, USP – Ribeirão Preto

Prof. Dr. André Lopes Carvalho

Orientador

Prof. Dr. Cristovam Scapulatempo Neto

Presidente da Banca

Esta dissertação foi elaborada e está apresentada de acordo com as normas da Pós-Graduação do Hospital de Câncer de Barretos – Fundação Pio XII, baseando-se no Regimento do Programa de Pós-Graduação em Oncologia e no Manual de Apresentação de Dissertações e Teses do Hospital de Câncer de Barretos. Os pesquisadores declaram ainda que este trabalho foi realizado em concordância com o Código de Boas Práticas Científicas (FAPESP), não havendo nada em seu conteúdo que possa ser considerado como plágio, fabricação ou falsificação de dados. As opiniões, hipóteses e conclusões ou recomendações expressas neste material são de responsabilidade dos autores e não necessariamente refletem a visão da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos.

Embora o Núcleo de Apoio ao Pesquisador do Hospital de Câncer de Barretos tenha realizado as análises estatísticas e orientado sua interpretação, a descrição da metodologia estatística, a apresentação dos resultados e suas conclusões são de inteira responsabilidade dos pesquisadores envolvidos.

Os pesquisadores declaram não ter qualquer conflito de interesse relacionado a este estudo.

Dedico este trabalho a minha filha Lara, meus pais José Victor e Thereza, meus irmãos Marcelo e Mônica e minha companheira Rita por darem sentido a todo este esforço e me apoiarem nos momentos em que não pude dar-lhes a atenção que gostaria.

AGRADECIMENTOS

Ao meu pai e mãe por valorizarem todos os meus esforços e me ensinarem a ser íntegro e a valorizar as pessoas. Características que foram fundamentais em toda minha formação médica.

Ao orientador Prof. Dr. André Lopes Carvalho que sempre entusiasmado com a ciência, acreditou em mim em todos os momentos deste trabalho. Serviu-me de exemplo ético e de interação interpessoal descomplicando todas as dificuldades que passei desde que iniciei meu trabalho no Hospital de Câncer de Barretos.

Ao co-orientador Dr. Luciano de Sousa Viana que com seu grandioso conhecimento e capricho nos detalhes me permitiu aprofundar na área de Oncologia Clínica. Tornou-se minha referência de como deve ser a relação entre um cirurgião e um oncologista clínico permitindo um atendimento multidisciplinar de qualidade exemplar em nosso país.

Ao Dr. Cristovam Scapulatempo Neto que sempre prestativo me orientou e auxiliou em todos os aspectos da anatomia patológica referente a este trabalho e prestou contribuições muito valiosas nas bancas de acompanhamento e qualificação.

Ao Dr. Augusto Elias Mamere, Dra. Leonir Terezinha Feltrin e Dra. Renata Mendes Lacerda Fava, radiologistas do Hospital do Câncer por me ensinarem a difícil anatomia radiológica da base do crânio e orientarem em aspectos de relevância na interpretação dos tumores de seios paranasais.

Ao Dr. Carlos Roberto dos Santos que como chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de câncer de Barretos, me acolheu na instituição e apoiou todas as minhas iniciativas científicas, permitindo meu crescimento pessoal e do departamento para executemos uma medicina de referência em nosso país.

Ao Dr. Cleyton Dias Souza, cirurgião plástico que com sua bondade infinita e habilidade técnica exemplar permitiu que pudesse fazer todas minhas ressecções oncológicas de tumores paranasais reconstruindo até os defeitos mais complexos com criatividade e elegância.

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, que mesmo sendo o maior expoente da Cirurgia de Cabeça e Pescoço de nosso país, foi sempre humilde, atencioso e pertinente em suas contribuições nas bancas de acompanhamento e qualificação. Valorizou e me deu forças para prosseguir com o tema estudado nesta dissertação.

Ao Dr. Domingos Boldrini Junior, Dr. Ricardo Ribeiro Gama e Dra Cira Casado Alves que como colegas do departamento permitiram que eu me dedicasse a este trabalho e cobriram minhas ausências no serviço assistencial do Hospital de Câncer de Barretos

Aos colegas do departamento de radioterapia Dr. Alexandre Arthur Jacinto, Dr. Eronides Batalha, Dr. Alerson Molotievschi, Dr. Daniel Marconi que contribuíram com seus vastos conhecimentos para que planejássemos a melhor estratégia de tratamento dos pacientes tratados neste estudo.

A minha ex-esposa Juliana Portas que muito contribuiu e me apoiou para que este trabalho fosse concretizado.

Aos membros da equipe multidisciplinar Enfa. Flavia Costa, Enfa. Lisandra, Fga. Gisele Giroldo, Fga. Ana Paula Bernardes, Dr. Helio Minamoto, Dr. Marcelo Macari, Nutricionista Ana Carolina que permitiram proporcionar um atendimento de alta qualidade aos pacientes estudados nesta dissertação.

“Não fique preso pelos dogmas, que é viver com os resultados da vida de outras pessoas.”

Steve Jobs

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	JUSTIFICATIVA	5
3	OBJETIVOS	6
4.1	Objetivos gerais	6
4.2	Objetivos específicos	6
4	MATERIAIS E MÉTODOS	7
4.1	Delineamento do estudo	7
4.2	População do estudo	7
4.3	Cálculo amostral	7
4.4	Coleta de dados	8
4.5	Procedimentos	8
4.6	Variáveis do estudo	10
4.6.1	Variáveis demográficas e clínicas	10
4.6.2	Variáveis histopatológicas	12
4.6.3	Variáveis radiológicas	12
4.6.4	Variáveis do tratamento	21
4.6.5	Variáveis de toxicidade	27
4.6.6	Variáveis de seguimento oncológico	27
4.6.7	Desfecho e associações	28
4.7	Análise estatística	29
4.8	Considerações éticas	29
5	RESULTADOS	30
5.1	Estatísticas descritivas	30
5.2	Associações	48
6	DISCUSSÃO	50
7	CONCLUSÃO	68
	REFERÊNCIAS	69
	ANEXOS	
ANEXO A -	Folha de coleta de dados	75
ANEXO B -	Estadiamento TNM para tumores de seios paranasais e fossa nasal	85
ANEXO C -	Escore de performance status pelo ECOG	88
ANEXO D -	Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa	89
ANEXO E -	Lista dos casos tratados	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Esquema de tratamento oncológico de CSPFN utilizado neste estudo	10
Figura 2 -	Corte axial de TC com a mensuração do maior diâmetro pelo método de RECIST	15
Figura 3 -	Corte axial de TC com a mensuração do maior diâmetro tumoral multiplicado pelo maior diâmetro perpendicular pelo método de WHO	16
Figura 4 -	Corte axial de TC com a delineação de ROI que será utilizada na reconstrução tridimensional pelo método de Volumetria através do software Osirix	17
Figura 5 -	Reconstrução tridimensional realizada pelo software Osirix que determina o volume tumoral	18
Figura 6 -	Caso 5. Acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI	41
Figura 7 -	Caso 4. Acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI	41
Figura 8 -	Caso 10. Acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI	41
Figura 9 -	Caso 9. Acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI	41
Figura 10 -	Caso 10. Imagem de acometimento de órbita à RM A) antes de QI, B) Após QI	58
Figura 11 -	Caso 4. Imagem de acometimento de órbita à RM A) antes de QI, B) Após QI	58
Figura 12	Caso 5. Imagem de acometimento de órbita à CT A) antes de QI, B) Após QI	59
Figura 13	Caso 19. CEC de maxila considerado doença estável pelo RECIST e resposta parcial pela Volumetria. A) antes de QI, B) Após QI	64
Figura 14	Correlação matemática entre variações de resposta tumoral pelos métodos unidimensional, bidimensional e tridimensional	65

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Dados demográficos dos pacientes (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)	30
Tabela 2 -	Dados Demográficos dos pacientes e do tumor tratado (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)	31
Tabela 3 -	Caracterização do acometimento tumoral da pele de face da região malar e do palato duro	32
Tabela 4 -	Dimensões tumorais pré QI	33
Tabela 5 -	Dimensões tumorais consideradas pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria antes da QI através de TC e RM e o valor final considerado	34
Tabela 6 -	Regime de drogas e forma de administração de QI	35
Tabela 7 -	Características do tratamento QI	36
Tabela 8 -	Eventos adversos relacionados à QI pelos padrões CTCAE 4.0	37
Tabela 9 -	Dimensões tumorais pós QI	38
Tabela 10 -	Dimensões consideradas pelos métodos de RECIST, WHO e volumetria pós QI	53
Tabela 11 -	Avaliação Radiológica do acometimento do sistema nervoso central pré e pós QI através de TC e RM	39
Tabela 12 -	Avaliação Radiológica do acometimento da órbita pré e pós QI por TC e RM	39
Tabela 13 -	Características histopatológicas do tumor primário nos 14 pacientes submetidos a cirurgia	43
Tabela 14 -	Características do tratamento dos 17 pacientes submetidos a radioterapia	44
Tabela 15 -	Características do regime e forma de administração dos 11 pacientes submetidos a quimioterapia concomitante a radioterapia	44
Tabela 16 -	Características do tratamento dos 11 pacientes submetidos a quimioterapia concomitante a radioterapia	45

Tabela 17 -	Eventos adversos relacionados a quimioterapia concomitante a radioterapia pelos critérios de CTCAE 4.0	45
Tabela 18 -	Evolução oncológica dos pacientes e status oncológico na última avaliação	46
Tabela 19 -	Número de pacientes com redução de acometimento tumoral específico por certas regiões anatômicas onde deixou de haver acometimento de ao menos uma das estruturas listadas	47
Tabela 20 -	Resumo de estadiamentos patológicos dos 14 casos operados	47
Tabela 21 -	Resposta radiológica tumoral pós QI nos métodos de RECIST, WHO e Volumetria	48
Tabela 22 -	Associações entre variáveis clínicas e histopatológicas com variáveis de resposta radiológica pós QI pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria	49
Tabela 23 -	Séries de Casos de QI para CSPFN com detalhes de tratamento e taxa de resposta tumoral avaliados após QI	55

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU	5-fluorouracil
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
AUC	<i>Area under curve</i>
CEC	Carcinoma de células escamosas
CSPFN	Cânceres de seios paranasais e fossa nasal
DE	Doença estável
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
PACS	<i>Picture Archiving and Communication System</i>
PD	Progressão de doença
QIA	Quimioterapia intrarterial
QI	Quimioterapia de indução sistêmica
RC	Resposta completa
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RM	Ressonância Magnética
ROI	<i>Region of interest</i>
RP	Resposta parcial
TP	Taxano e platina
TC	Tomografia computadorizada
WHO	<i>World Health Organization</i>

RESUMO

Capuzzo RC. *Avaliação de resposta radiológica, clínica e patológica a quimioterapia de indução em câncer de seios paranasais e fossa nasal. Dissertação (Mestrado)*. Barretos: Hospital de Câncer de Barretos; 2015.

JUSTIFICATIVA: A estratégia de utilizar quimioterapia de indução (QI) para o tratamento de cânceres dos seios paranasais e fossa nasal (CSPFN) requer mais evidências científicas antes de ser adotada como terapia padrão. Entretanto, os estudos na área ressaltam que em tumores avançados, onde é necessário uma ressecção com morbidade significativa, a redução do tumor com QI pode ser interessante antes do tratamento definitivo com cirurgia ou radioterapia para reduzir a morbidade do tratamento, sem comprometer o resultado oncológico. **OBJETIVOS:** Avaliar a taxa de resposta radiológica, clínica e patológica à QI em CSPFN, assim como o padrão de redução tumoral. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Estudo observacional de coorte retrospectiva dos pacientes tratados com QI baseado no regime de taxano e platina (TP), seguido de tratamento cirúrgico ou radioquimioterapia. Avaliações radiológicas de resposta tumoral foram realizadas pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria. Acometimento tumoral da órbita, base de crânio, pele e palato foram comparados antes e após QI assim como a tolerância e toxicidade ao protocolo de QI. **RESULTADOS:** Foram avaliados 20 pacientes com CSPFN em estádios avançados. Tumores de maxila representaram 75% dos casos e a histologia era carcinoma epidermóide em 70% dos tumores. Em 85% dos casos havia algum acometimento tumoral da órbita. A dose efetiva de QI foi realizada em 75% dos pacientes. Cirurgia foi realizada em 70% dos pacientes e preservação de órbita ocorreu em 78,5% dos casos operados. Não se observou redução do acometimento de base crânio após QI mas ocorreu redução do acometimento de órbita, palato e pele malar. Taxas de repostas radiológicas globais pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria foram respectivamente 30,0%, 42,2% e 68,4%. Tumores com epicentro em maxila, histologia de carcinoma epidermóide, grau de diferenciação I e II e ausência de metástases linfonodais foram relacionadas com uma melhor resposta tumoral a QI. **CONCLUSÕES:** A QI com regime TP no tratamento do CSPFN apresenta boa tolerância e benefício de menor morbidade cirúrgica, sendo uma opção terapêutica a ser considerada em casos selecionados.

PALAVRAS-CHAVE: Quimioterapia de Indução; Seios Paranasais; Neoplasias; Cavidade Nasal; Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; Terapia Combinada.

ABSTRACT

Capuzzo RC. Evaluation of radiological, clinical and pathologic response to induction chemotherapy for paranasal sinus and nasal cavity cancers. **Dissertation (Master's degree)**. Barretos: Barretos Cancer Hospital; 2015

BACKGROUND: Induction chemotherapy (IC) strategy for paranasal sinuses and nasal cavity cancers (PSNCC) requires more scientific evidence before been adopted as standard of treatment. However, studies indicate that in advanced PSNCC, whose surgical treatment causes expressive morbidity, tumor reduction by IC can be advantageous before definitive treatment by surgery or radiation therapy to reduce morbidity, without oncological commitment. **AIM:** Evaluation of radiological, clinical and pathologic response to IC and his pattern of tumor shrinkage. **MATERIAL AND METHODS:** Retrospective observational cohort of patients treated by IC based on taxane and platin (TP) regimen followed by surgery or chemoradiation. Radiological tumor responses were performed by RECIST, WHO and volume reduction analysis. Orbital, skull base, cutaneous and palate involvement were compared before and after IC as well as compliance and toxicity to IC. **RESULTS:** Twenty patients with advanced PSNCC were evaluated. Maxillary tumors were 75% of cases and squamous cell carcinoma represented 70% of cases. Some orbital involvement occurred in 85% of cases. Effective dose of IC was administered in 75% of patients. Surgery was performed in 70% and from these, orbital preservation was achieved in 78,5%. Reduction of skull base involvement was not observed but tumor reduction occurred in orbit, skin of cheek and palate. Overall radiological response rates of 30,0%, 42,2% and 68,4% were observed respectively by RECIST, WHO and volume analysis. Better radiological responses was observed in maxillary cancers, squamous cell carcinoma histology, grade I and II and absence of nodal metastasis. **CONCLUSION:** TP based regimen of IC was well tolerated and provided less surgical morbidity. It must be considered in select cases as a therapeutic option.

KEYWORDS: Induction Chemotherapy; Paranasal Sinuses; Neoplasms; Nasal Cavity; Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Combined Modality Therapy.

INTRODUÇÃO

Os cânceres de seios paranasais e fossa nasal (CSPFN) são raros, de histologia bastante variável e são diagnosticados habitualmente em estádios avançados, sendo frequente a necessidade de tratamentos cirúrgicos mórbidos e desfigurantes da estética facial.¹ Correspondem a cerca de 3% dos tumores do trato aerodigestivo e menos de 1% de todos os tumores malignos.² São tumores com uma expectativa de sobrevida global em 5 anos de 41% e melhores resultados oncológicos são encontrados em neoplasias de origem em glândulas salivares menores (60%) que no carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma (50%), enquanto 28% de sobrevida é esperado nos casos de carcinoma indiferenciado. Tumores com origem em fossa nasal tem melhor sobrevida (65%) quando comparados com etmoide (50%) ou maxila (45%). O estadiamento T e N também influenciam diretamente na sobrevida.²

Desde a primeira maxilectomia bem sucedida para o tratamento de câncer em 1826, o modo de tratamento dos tumores dos seios paranasais tem se modificado durante os anos. Antes da década de 70, o câncer de maxila era normalmente tratado com apenas uma modalidade terapêutica como a radioterapia exclusiva ou cirurgia. Devido a dificuldades de avaliação radiológica desta época, os tumores próximos a órbita eram tratados com maxilectomia e exenteração rotineira da órbita.³

Após a década de 70, houve o advento de tomografias computadorizadas de alta resolução, tornando possível uma melhor avaliação dos ossos da face e crânio invadidos por estes tumores. Com o avanço na radiologia e a maior associação terapêutica entre cirurgia e radioterapia, o tratamento dos CSPFN passou a obter melhores resultados oncológicos e menor morbidade. De fato, a cirurgia de maxila com exenteração de rotina passou a ser questionada e houve uma tendência de vários autores a serem mais conservadores com o manejo da órbita. Os primeiros a questionar esta radicalidade foram Sissom, Harrison e Weymuller.³

Entretanto com a redução da radicalidade no tratamento cirúrgico, surgiram questionamentos sobre a segurança oncológica e avaliação funcional do olho preservado.⁴ Larson *et al.* em sua série de 43 pacientes tratados de câncer de maxila, encontraram apenas uma recidiva em região orbitária, postulando que a ocorrência de recidiva nos tumores de

maxila é mais relacionada à agressividade do tumor do que à preservação do conteúdo orbitário.⁵ Perry *et al.* avaliando 26 pacientes com invasão óssea da órbita, realizaram 5 exenterações e observaram 3 recidivas locais. Ambos autores afirmam que os pacientes são gratos pela preservação do olho, mesmo após todos os problemas oculares que podem decorrer do tratamento cirúrgico e radioterapia como diplopia, ceratite e ectrópio.^{3,5}

Se a ressecção cirúrgica sempre foi o componente principal do tratamento dos CSPFN, a combinação com radioterapia melhorou os resultados oncológicos e vem sendo utilizada amplamente como adjuvância. Entretanto, mesmo ressecções radicais com abordagens craniofaciais e exenteração de órbita seguidas por radioterapia adjuvante produzem menos de 50% de sobrevida em 5 anos, ainda com altos índices de recidivas locoregionais.⁶ Isto levou ao questionamento de como se associar mais modalidades terapêuticas, e, ao mesmo tempo reduzir a morbidade do tratamento e melhorar a qualidade de vida.

Em tumores iniciais, a ressecção cirúrgica associada ou não a radioterapia parece ser o tratamento de escolha. Entretanto em tumores avançados, a adição da quimioterapia parece ser benéfica, mas a exata ordem destes tratamentos não está bem estabelecida.⁷ Diferentemente dos tumores de rinofaringe, o uso da quimioterapia nos CSPNFN sempre teve um papel limitado, normalmente indicada em tumores irressecáveis, metastáticos ou recidivados em caráter paliativo. Contudo, vem ganhando força como adjuvância no decorrer das últimas décadas. A utilização de cisplatina concomitante a radioterapia como adjuvância pós-operatória mostrou uma vantagem na sobrevida em ressecções com margens comprometidas ou extravasamento extracapsular linfonodal para diversos sítios tumorais de cabeça e pescoço.⁸⁻¹⁰

O uso da quimioterapia de indução (QI) para CSPFN, foi sendo estudado em pequenas séries em diversos centros com resultados promissores. Desde a primeira publicação de Sato *et al.*, em 1970,¹¹ diversos esquemas de QI intrarterial (QIA) vem sendo utilizados em CSPFN em centros japoneses e se tornaram o padrão de tratamento neste país.¹²⁻¹⁶ A QIA é administrada com cateterização da artéria maxilar interna, onde se consegue altas concentrações do quimioterápico no leito tumoral com menores efeitos sistêmicos. Os esquemas terapêuticos japoneses são pouco usuais e normalmente envolvem a participação de quimioterapia intrarterial, cirurgias não radicais e radioterapia. Sato *et al.* introduziram uma estratégia de redução cirúrgica do tumor, radioterapia externa em um período de 9 dias e quimioterapia arterial com 5-fluorouracil (5-FU) e broxuridine. Obtiveram 76% de

sobrevida em 5 anos com preservação da órbita e do palato. Diversas variantes de tratamentos multimodais de Sato *et al.* foram testadas com taxas de sobrevida global em 5 anos bastante favoráveis de 45 a 76% e com altos índices de preservação de órbita.¹ Homma *et al.* avaliaram o uso protocolo de platina e radioterapia (RADPLAT) e cirurgia de resgate somente em persistência de doença. Avaliaram 47 pacientes, incluindo 18 casos com primários T4b e obtiveram sobrevida livre de progressão e global em 5 anos de 78,4% e 69,3% respectivamente. Osteonecrose foi encontrada em 7 pacientes e necrose cerebral em 2, com 16 pacientes apresentando sintomas oculares tardios.¹⁷

Contudo, a estratégia de QIA não se apresenta difundida amplamente em serviços americanos e europeus. Pequenas iniciativas de estudar esta estratégia ocorreram na década de 80 e 90, mas apesar dos bons resultados oncológicos, não se consolidaram como padrão de tratamento. Papadimitrakopoulou *et al.* avaliaram o uso de QIA com cisplatina e sistêmica com paclitaxel e ifosfamida em tumores localmente avançados candidatos a abordagens craniofaciais e exenteração de órbita. Onze dos 19 pacientes obtiveram resposta a quimioterapia e ao final do tratamento, 61% dos pacientes estavam sem evidência de doença com taxa de preservação de órbita de 88% e sobrevida global de 60% em 2 anos. Contudo, encontraram alta toxicidade no tratamento como isquemia cerebral e neuropatia craniana.¹⁸ Madison *et al.* descreveram suas experiências com QIA em 11 pacientes tratados com cisplatina concomitante a radioterapia seguido de ressecção craniofacial. Encontraram uma significativa melhora de sobrevida em 5 anos para diversas histologias com 81% de sobrevida global e 67% de doença específica.¹⁹ Samant *et al.* propuseram que é possível reduzir a dose de radioterapia após a redução de massa tumoral com quimioterapia intrarterial com o objetivo de reduzir os efeitos adversos da radioterapia na órbita. Este grupo utilizou uma variação do protocolo RADPLAT seguida de cirurgia conservadora de órbita. Avaliaram 19 pacientes com histologias variadas, mas predominantemente carcinomas epidermóides de estágios avançados e encontraram sobrevida global em 2 e 5 anos de 68% e 53% respectivamente.²⁰

A primeira descrição de QI endovenosa para CSPFN é feita por LoRusso *et al.*, que em 1988, avaliam 16 pacientes não tratados de CSPFN submetidos a esquemas baseados em platina, associados a um ou dois quimioterápicos e encontraram uma taxa de resposta global de 82%.²¹ Lee *et al.* reportaram sua experiência com terapia sistêmica de indução na Universidade de Chicago, analisando 16 pacientes com tumores avançados, submetidos a QI

para CSPFN com cisplatina e 5-FU, seguido de ressecção cirúrgica e radioquimioterapia pós-operatória. Apresentaram taxa de resposta global de 87%, com 31% de repostas completas e taxas de controle local e distante superiores a 90% em 10 anos.²² Alguns anos antes, Rosen *et al.*, do mesmo serviço, já concluíram que a associação da cirurgia e radioterapia, melhora o controle locoregional e sobrevida quando comparado ao tratamento bimodal tradicional.²³

Um grupo sueco apresentou sua série de 12 pacientes, com histologias variadas, submetidos a QI para CSPFN com cisplatina e 5-FU, seguida de radioterapia e ressecção alcançando uma taxa de resposta global de 70%, sem repostas completas.²⁴ Licitra *et al.* estudaram prospectivamente a QI para CSPFN com cisplatina e 5-FU seguida de cirurgia e radioterapia em 49 pacientes com tumores ressecáveis de seios paranasais, com 3 ou mais ciclos de indução e observaram resposta global de 43%, incluindo 8% repostas radiológicas completas e 16% de repostas patológicas completas. Obtiveram uma sobrevida global em 3 anos de 69% e sobrevida livre de doença de 57%. Os tumores que apresentaram repostas completas não tiveram recidivas.²⁵ Finalmente, Hanna *et al.* analisaram sua série com uso de QI para CSPFN em 46 pacientes com tumores avançados de seios paranasais tratados no MD Anderson Cancer Center encontrando uma taxa de resposta global de 67% , 9% de doença estável e 24% de progressão de doença. Neste estudo, foi encontrada uma associação entre a resposta à QI e a sobrevida global.²⁶

JUSTIFICATIVA

Todos os artigos sobre este tema consideram que é necessário maiores investigações na estratégia de QI para CSPFN, mas ressaltam que em tumores avançados, onde é necessário uma ressecção com morbidade significativa, a redução do tumor com QI pode ser interessante antes do tratamento definitivo com cirurgia ou radioterapia para reduzir a morbidade do tratamento, sem comprometer o resultado oncológico.⁶ Não há relatos de serviços brasileiros que adotem a estratégia de QI em CSPFN, nem com o propósito de redução de volume tumoral para a preservação de órbita ou para reduzir a abordagem craniofacial. Assim, a estratégia de utilizar QI para o tratamento de cânceres dos seios paranasais e fossa nasal (CSPFN) requer mais evidências científicas antes de ser adotada como terapia padrão.

O Departamento de Oncologia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos realizou um ensaio clínico fase II de preservação de órgãos para tumores de orofaringe e laringe e hipofaringe, baseado em QI com taxano e platina (TP) seguido de cirurgia e/ou radioquimioterapia a depender da resposta à QI. Os resultados de ensaio clínico foram similares aos encontrados na literatura com uma taxa de preservação de órgão ao redor de 70% em 3 anos.²⁷ Baseado nestes resultados foi iniciada uma proposta de tratamento nos mesmos moldes para os CSPFN e este estudo avaliará esta estratégia de tratamento.

OBJETIVOS

1.1 Objetivos gerais

Avaliar a taxa de resposta radiológica, clínica e patológica à QI em tumores malignos de linhagem epitelial dos seios paranasais e fossa nasal

1.2 Objetivos específicos

- Avaliar padrões radiológicos de redução tumoral após a QI quanto a invasão de órbita, base de crânio, pele e palato
- Avaliar a toxicidade aguda e tolerância ao protocolo de QI
- Avaliar redução da morbidade cirúrgica pós-QI.
- Identificar possíveis subgrupos que se beneficiam desta estratégia.

MATERIAIS E MÉTODOS

1.3 Delineamento do estudo

Trata-se de um estudo observacional de coorte retrospectiva que avaliará os resultados preliminares de pacientes submetidos ao protocolo institucional de QI para tumores de linhagem epitelial dos seios paranasais e fossa nasal.

1.4 População do estudo

Critérios de inclusão:

- Pacientes portadores de tumores de seios paranasais ou fossa nasal sem tratamento oncológico prévio;
- Diagnóstico histológico de tumor maligno de linhagem epitelial;
- Tumores avançados que apresentem potencialmente invasão de órbita, base de crânio, pele ou palato;
- Receberam QI previamente ao tratamento cirúrgico ou radioterápico tratados no Hospital de Câncer de Barretos.

Critérios de Exclusão:

- Paciente que não apresentem ao menos uma avaliação radiológica antes e após QI;
- Apresentem metástase a distância ao diagnóstico;
- Receber menos que um ciclo completo de QI.

1.5 Cálculo amostral

A amostra se deu por conveniência, sendo elegíveis todos os pacientes atendidos no

ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Câncer de Barretos do período de janeiro de 2009 a dezembro de 2014, que atenderam aos critérios de seleção do estudo. Foram pesquisados no sistema eletrônico de gerenciamento hospitalar do Hospital de Câncer de Barretos – SISONCO, módulo de quimioterapia, todos os casos que receberam QI para as neoplasias malignas de topografia de CID-O de C30 e C31.

1.6 Coleta de dados

Todas as fontes de informações deste estudo foram coletadas através de revisão dos prontuários médicos, acesso a registros eletrônicos do sistema informatizado de dados hospitalares (SISONCO) e análise de imagens de tomografia computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM) dos pacientes analisados que foram importados em arquivos no formato DICOM (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) do PACS (*Picture Archiving and Communication System*) do Hospital de Câncer de Barretos. As informações foram anotadas em folha de coleta de dados padronizada (Anexo A) e foram digitadas em um banco de dados construído em software SPSS Statistics (versão 20.0 para Mac). As informações não encontrados em nenhuma das fontes de dados foram considerados como ignorados.

1.7 Procedimentos

O departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço vem realizando de forma padronizada desde 2010 a proposta de QI para CSPFN baseado nos resultados obtidos pela aplicação deste protocolo em outros sítios da cabeça e pescoço.²⁷

O paciente foi avaliado radiologicamente antes do início da terapia através de exame de TC associada ou não a RM dos seios da face e pescoço. O tumor foi avaliado quanto ao seu planejamento cirúrgico e possíveis morbidades da ressecção e em casos onde havia o potencial de exenteração de órbita e abordagens craniofaciais ou invasão da pele ou do palato, o paciente se tornou elegível para receber QI. Todos os casos foram discutidos em reunião multidisciplinar com a presença de representantes da equipe da cirurgia, radioterapia, oncologia clínica e radiologia, que definem o planejamento terapêutico a ser adotado.

Eram planejados três ciclos de quimioterapia baseados em cisplatina (80 mg/m²/ciclo) e paclitaxel (175mg/m²/ciclo) em regime de 21 em 21 dias ou semanal (cisplatina 40 mg/m²/semana associada a paclitaxel 80 mg/m²/semana regime D1,D8,D15,D22 a cada 28 dias) de acordo com o status do paciente ou risco complicações infecciosas no sítio primário. Cisplatina era substituída por carboplatina na vigência de neurotoxicidade ou quando o clearance de creatinina era menor que 50 ml/min.

Após a terapia inicial era realizada uma avaliação radiológica com o propósito de replanejamento cirúrgico baseado na extensão tumoral pós QI e então realizada cirurgia com a proposta de obtenção de margens livres de ressecção. A necessidade ou não de abordagem craniofacial e exenteração de órbita foi baseada em dados radiológicos e achados cirúrgicos com informações de exame de congelação intraoperatórios.

Posteriormente o paciente era submetido a radioterapia no leito cirúrgico e drenagens linfáticas; sendo esta associada a quimioterapia concomitante com cisplatina (100 mg/m²) por 3 ciclos na presença de margens cirúrgicas comprometidas ou presença de extravasamento extracapsular no produto do esvaziamento cervical. Os pacientes que por algum motivo não foram submetidos a cirurgia após QI também receberam a proposta de radioquimioterapia. A radioterapia foi realizada com fracionamento convencional e planejamento 3D ou IMRT, com administração uma vez ao dia, cinco dias por semana, por sete semanas. A dose planejada de radioterapia previa 6000 cGy para adjuvância pós operatória sem doença residual microscópica, 6600 cGy para doença residual microscópica e 7000 cGy para doença macroscópica.

Todos os pacientes receberam terapia de suporte durante a radioterapia, incluindo assistência nutricional, avaliação odontológica com terapia com laser de baixa intensidade para mucosite oral e fonoterapia.

Em média, após 8 semanas de término de tratamento era realizado um novo controle radiológico para avaliação de doença residual e servir de referência para acompanhamentos futuros.

O esquema de tratamento é sumarizado na figura a seguir:

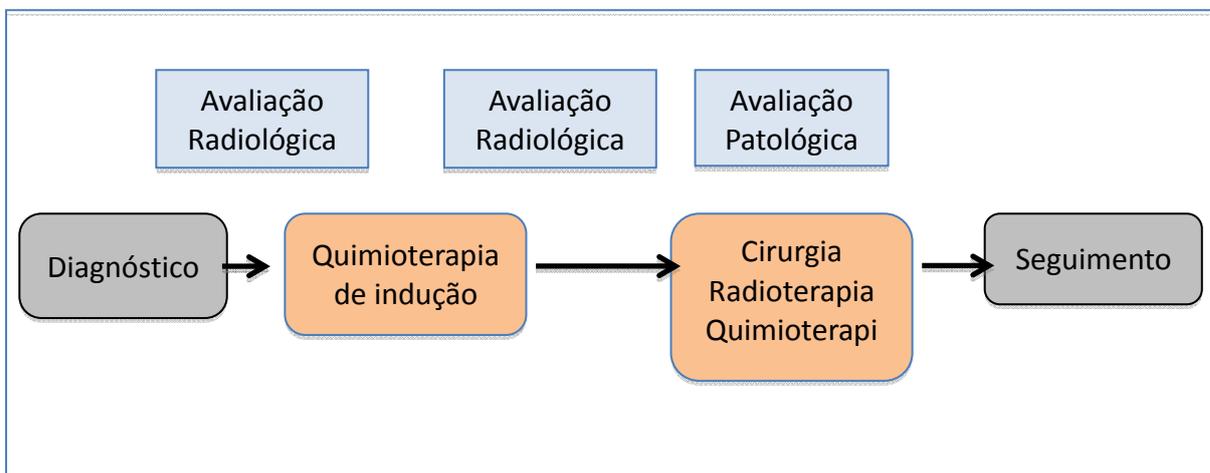


Figura 1 – Esquema de tratamento oncológico realizado nos doentes com CSPFN incluídos nesse estudo

1.8 Variáveis do estudo

1.8.1 Variáveis demográficas e clínicas

Dados demográficos básicos dos pacientes foram coletados e as definições de algumas variáveis são listadas:

- Tabagismo definido como presente quando encontrou-se o relato de consumo regular de tabaco
- Etilismo definido como presente quando houve relato de consumo regular de álcool

Dados clínicos sobre as características do tumor analisado e cronograma de atendimento, tratamento e evolução do paciente foram definidos nas seguintes variáveis:

- Data do primeiro atendimento no Hospital de Câncer de Barretos do paciente referente ao tumor analisado
- Topografia do Epicentro do tumor primário definido como tumores de maxila, células etmoidais, fossa nasal, seio frontal e seio esfenoidal
- Estadiamento T do tumor primário seguindo as definições da AJCC (*American Joint*

Committee on Cancer), 7ª edição (Manual de Estadiamento de Câncer),²⁸ definida após análise radiológica do tumor por meio de exame de imagem como TC ou RM. Um campo de observação foi adicionado para justificativa do estadiamento encontrado. A descrição na íntegra do estadiamento TNM para tumores de seios paranasais e fossa nasal pode ser vista no ANEXO B.

- Nível de Capacidade Funcional ao primeiro atendimento segundo a escala de ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)²⁹ descrito no ANEXO C.
- Dados do exame físico previamente ao tratamento oncológico avaliando:
 - Abaulamento de pele de face, especialmente região malar ou pálpebra inferior
 - Infiltração de tumoral de pele de face, especialmente região malar ou pálpebra inferior
 - Área de acometimento de pele malar em centímetros quadrados estimados pelo diâmetro da porção infiltrativa de pele evidenciado em TC e aplicadas à fórmula πr^2
 - Abaulamento de mucosa oral definida das regiões de palato duro, sulco gengivo-jugal ou gengivo-labial
 - Ulceração de mucosa oral definida
 - Área percentual de palato duro infiltrada pela neoplasia quer pelo abaulamento ou ulceração definida pelas faixas de 1 a 25%, 26 a 50%, 51 a 75% e maior que 75%
 - Tipo de lesão acometendo o palato foi definida como lesões úlcero-infiltrativas, úlcero-destrutiva e infiltração de mucosa ou normal
 - Mobilidade ocular do olho em risco definida como normal, diminuída ou imóvel.
 - A acuidade visual do olho em risco de comprometimento tumoral foi avaliada como normal, diminuída ou amaurose
 - Mucosa de cavidade nasal foi avaliada pela presença de lesão através de rinoscopia e definida como mucosa normal, abaulamento ou lesão úlcero vegetante.
 - Acometimento de pares cranianos pertinentes aos tumores de seios paranasais como ramos do trigêmeo (V1, V2 e V3), nervos da mobilidade ocular como III, IV e VI e nervo facial (VII). Os resultados anotados incluem normalidade,

parestesia ou anestesia para os nervos sensitivos e normalidade, paresia ou paralisia para os nervos motores.

1.8.2 Variáveis Histopatológicas

Dados histopatológicos foram analisadas a partir de laudos anatomopatológicos e incluíram dados da biópsia pré tratamento e do produto de ressecção cirúrgica quando houver. As seguintes variáveis foram definidas:

- Morfologia do tumor
- Grau de diferenciação do tumor pela biópsia prévia ao tratamento
- Produto de ressecção do tumor primário
 - Morfologia
 - Grau de diferenciação pelo mesmo padrão definido anteriormente.
 - Maior diâmetro em milímetros do maior foco de neoplasia produto de ressecção do tumor primário.
 - Número de focos residuais do tumor após QI
 - Invasão perineural
 - Invasão angiolinfática
 - Invasão óssea
 - Status de margens cirúrgicas definidas como livres ou comprometidas
 - Estadiamento T patológico pós QI nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico após QI ou resgate cirúrgico após radioterapia. Resultados seguem as definições da AJCC, 7ª edição (Manual de Estadiamento de Câncer) precedidos pelo prefixo (yp) em caso de cirurgias apenas após a indução e pelo prefixo (p) em cirurgias de resgate após radioterapia.
 - *Downstage* patológico foi definido como a redução do estadiamento T comparando o momento pós cirúrgico com o clínico pré neo adjuvância

1.8.3 Variáveis Radiológicas

O paciente foi avaliado radiologicamente por meio de TC ou RM de seios da face,

crânio e pescoço. Estas modalidades podem ser concomitantes ou não. Serão avaliados os momentos antes do início do tratamento e imediatamente após a QI. As análises destes momentos ocorreram após importação de arquivos DICOM obtidos do PACS e ocorreram em computador com plataforma Mac, através do software Osirix versão 6.0 32 bits para Mac da Pixmeo e Pix Viewer versão 3.3.31.R para Windows da Pixeon. Todos os aspectos radiológicos com intuito de mensurar o tumor foram reavaliados pelo autor. Foram incluídos os seguintes conjuntos de variáveis para cada momento de avaliação e modalidade radiológica:

Dados Gerais

- Data da avaliação
- Intervalo entre o exame e início de QI em dias
- Intervalo entre o último de dia de QI e avaliação radiológica em dias
- Modalidade radiológica definido como TC ou RM

Análise geral do tumor

- Maior Diâmetro AXIAL determinado pelo maior diâmetro do tumor em cortes axiais medido em milímetros
- Maior Diâmetro CORONAL determinado pelo maior diâmetro do tumor em cortes coronais medido em milímetros
- Maior Diâmetro SAGITAL determinado pelo maior diâmetro do tumor em cortes sagitais medido em milímetros

RECIST

A análise de resposta pelo RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) foi estabelecida através das recomendações da versão 1.1 de 2009.³⁰ Algumas adaptações no estudo foram realizadas para cumprir estas recomendações e foram seguidas em ordem de prioridade:

- Foi estabelecido o maior diâmetro tumoral obtido em cortes axiais porque a aquisição

destas imagens ocorreu neste plano, conforme Figura 1.

- A análise comparativa de diâmetros ocorreu priorizando a mesma modalidade radiológica (TC ou RM) pré e pós QI. Quando houve somente uma modalidade radiológica presente em um dos momentos analisados, esta mesma modalidade foi escolhida no outro momento.
- Quando houve avaliação pelas duas modalidades em ambos os momentos, foi escolhida aquela que apresenta maior diâmetro tumoral antes da QI.
- Pacientes onde não foi obtido o arquivo DICOM, mas apresentavam as dimensões tumorais em laudo radiológico, foram analisados pela metodologia de RECIST

Os critérios de resposta radiológica foram seguidos conforme as recomendações do RECIST:

- Foi considerado progressão de doença (PD) o tumor que apresentou crescimento maior ou igual a 20% do diâmetro
- Foi considerado como doença estável (DE) o tumor que apresentou crescimento menor que 20% do diâmetro ou diminuição menor que 30%
- Foi considerado resposta parcial (RP) o tumor que apresentou diminuição maior ou igual a 30% do diâmetro
- Foi considerado resposta completa (RC) a diminuição de 100% do diâmetro tumoral

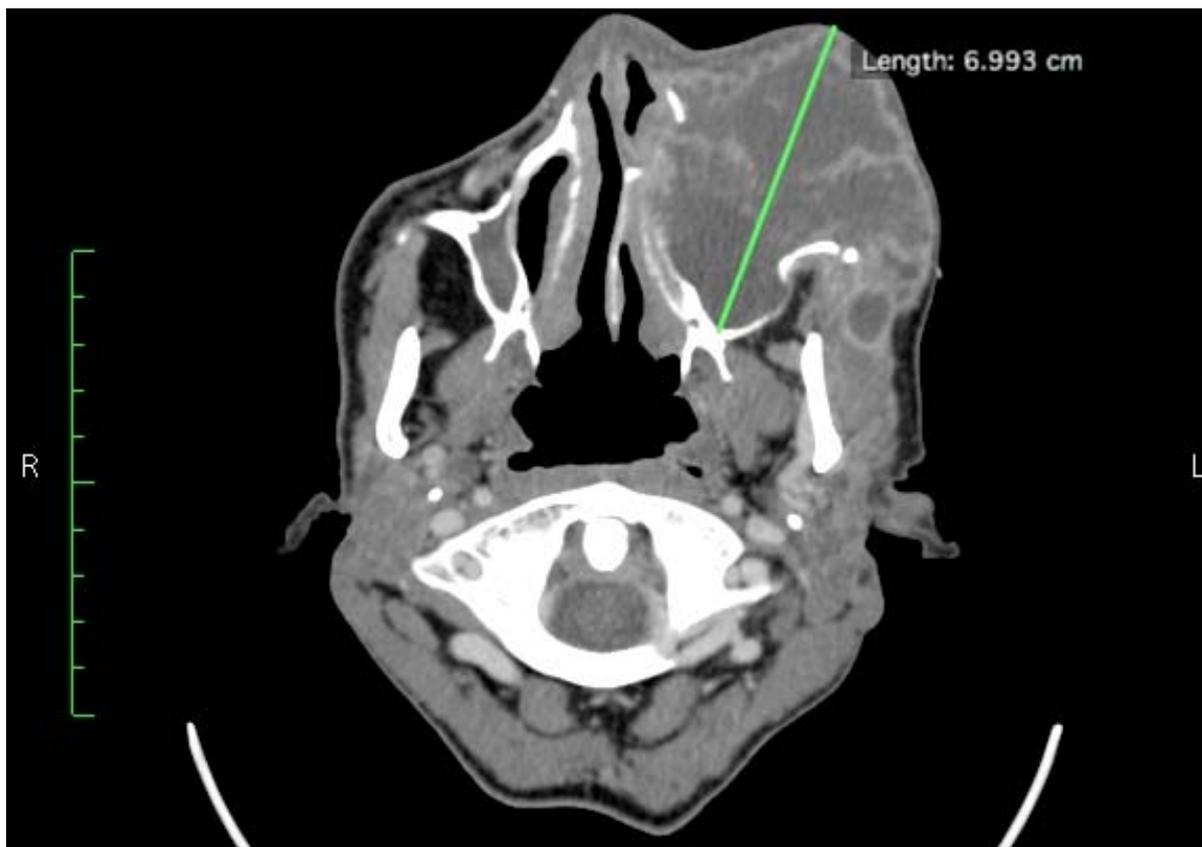


Figura 2 – Corte axial de TC com a mensuração do maior diâmetro pelo método de RECIST

WHO

A análise de resposta pelo WHO (*World Health Organization*) segue as recomendações estabelecidas em 1979 e estabelece que devem ser comparados os momentos através da multiplicação do maior diâmetro tumoral estabelecido em cortes axiais multiplicado pelo maior diâmetro perpendicular a este no mesmo corte resultando em uma área medida em cm^2 como pode ser visto na Figura 2.³¹ A análise segue as mesmas adaptações estabelecidas anteriormente no RECIST.

Pacientes para os quais não foi obtido o arquivo DICOM, não foram analisados pela metodologia de WHO. Os critérios de resposta radiológica foram seguidos conforme as recomendações do WHO:

- Foi considerado progressão de doença (PD) o tumor que apresentou crescimento maior ou igual a 25% do diâmetro
- Foi considerado como doença estável (DE) o tumor que apresentou crescimento

menor que 25% do diâmetro ou diminuição menor que 50%

- Foi considerado resposta parcial (RP) o tumor que apresentou diminuição maior ou igual a 50% do diâmetro
- Foi considerado resposta completa (RC) a diminuição de 100% do diâmetro tumoral

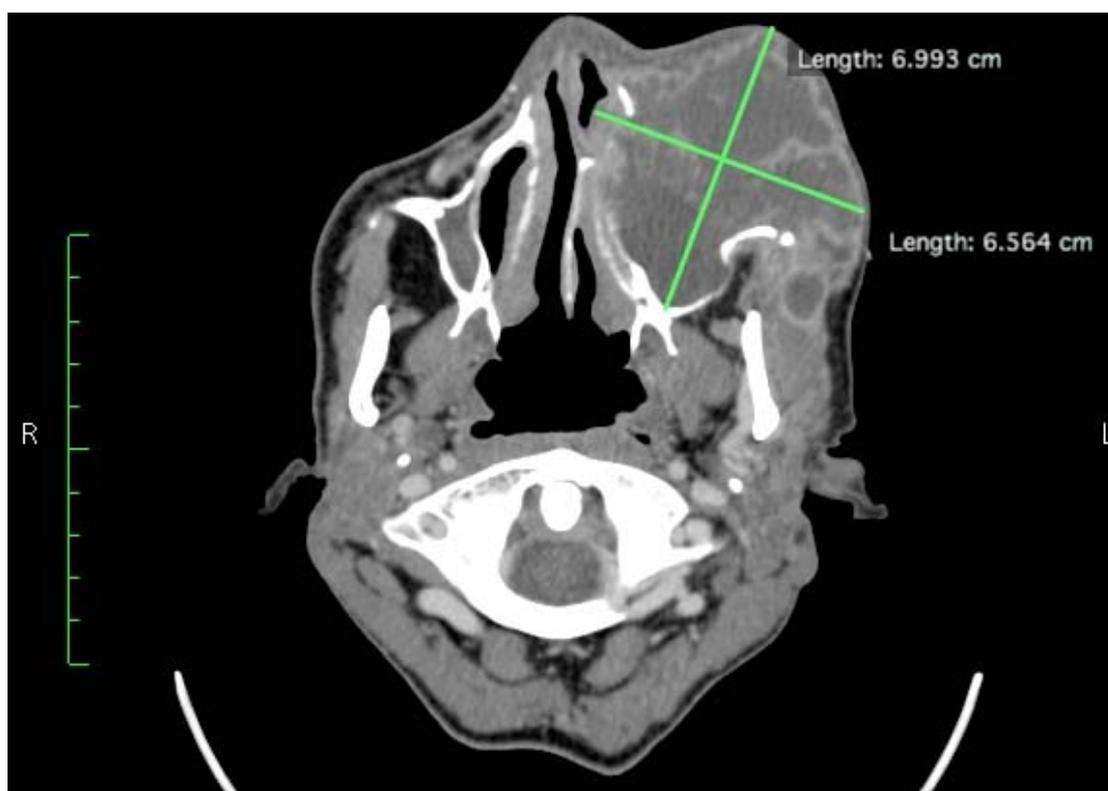


Figura 3 – Corte axial de TC com a mensuração do maior diâmetro tumoral multiplicado pelo maior diâmetro perpendicular pelo método de WHO

Volumetria

A análise do volume tumoral foi estabelecida através do *software* Osirix através do delineamento dos limites tumorais em cada corte axial do tumor. Este delineamento estabelece um desenho denominado ROI (*Region of Interest*) em cada corte como mostrado na Figura 3 e que posteriormente é processada pelo *software* determinando um volume tumoral em cm^3 conforme visto na Figura 4.

Pacientes para os quais não foi obtido o arquivo DICOM, não foram analisados pela metodologia de volumetria. Os critérios de resposta para volumetria não são bem estabelecidos como para o RECIST e WHO. Foi convencionado neste estudo os limites

equivalentes ao RECIST:

- Foi considerado progressão tumoral (PD) o tumor que apresentou crescimento maior ou igual a 20% do diâmetro
- Foi considerado como doença estável o tumor que apresentou crescimento menor que 20% do diâmetro ou diminuição menor que 30%
- Foi considerado resposta parcial o tumor que apresentou diminuição maior ou igual a 30% do diâmetro
- Foi considerado resposta completa a diminuição de 100% do diâmetro tumoral

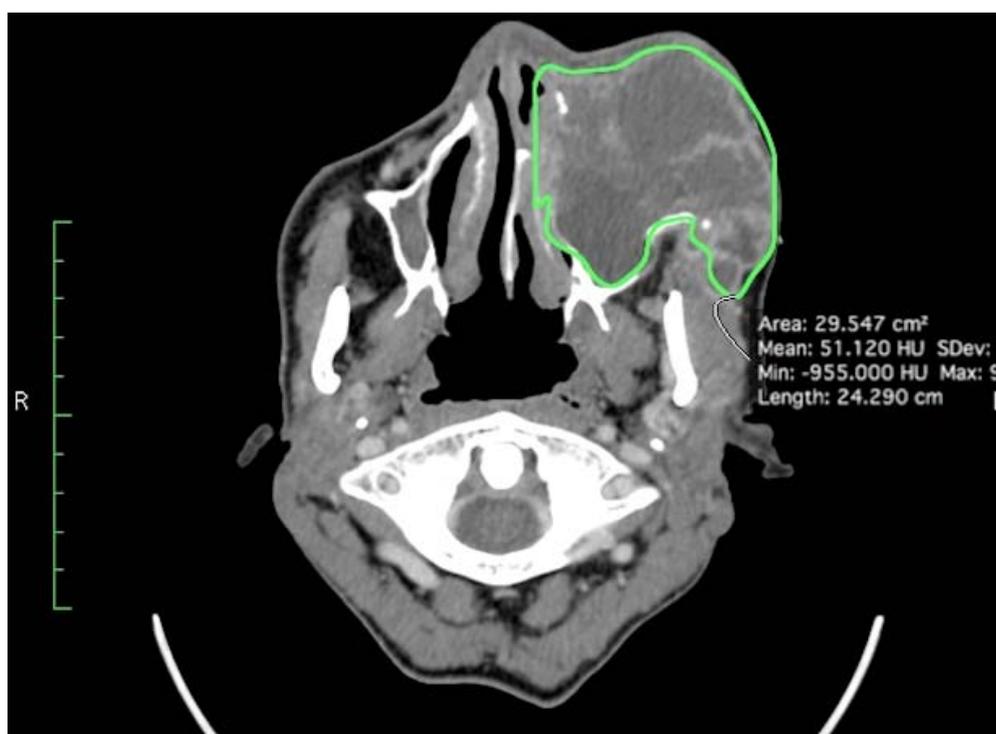


Figura 4 – Corte axial de TC com a delimitação de ROI que será utilizada na reconstrução tridimensional pelo método de Volumetria através do *software* Osirix

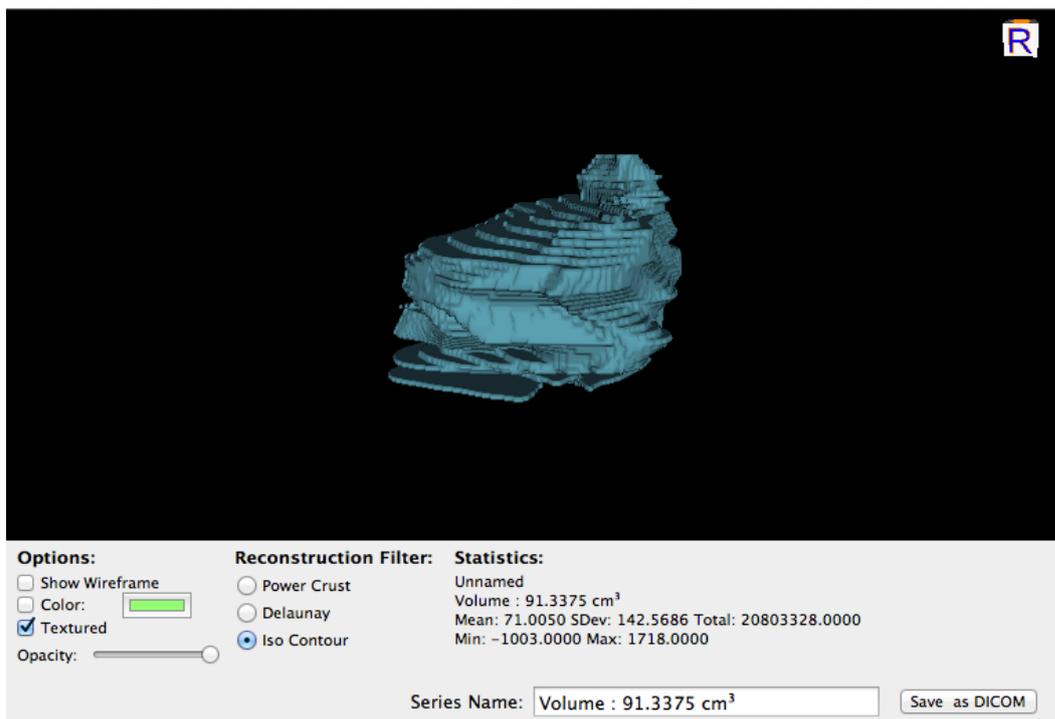


Figura 5 – Reconstrução tridimensional realizada pelo *software* Osirix que determina o volume tumoral

Análise de invasão de base do crânio avalia acometimento radiológico de determinadas estruturas que podem determinar uma abordagem cirúrgica craniofacial:

- Invasão perineural de nervos como os ramos do nervo trigêmeo e nervo vidiano foram avaliados.
- Acometimento intracraniano extra dural foi definido como a acometimento ósseo das estruturas componentes da superfície exocraniana da base do crânio. Comprometimento de dura e intracerebral presentes já tornam automaticamente esta variável positiva. Quando houver incerteza do acometimento inequívoco desta estruturas o resultado foi definido como *possível invasão*.
- Acometimento de dura-máter é melhor avaliado por RM mas nem sempre houve disponibilidade de avaliação. Comprometimento intracerebral presente já torna automaticamente esta variável positiva. Quando houver incerteza do acometimento inequívoco desta estruturas o resultado foi definido como *possível invasão*
- Acometimento tumoral intracraniana cerebral foi definido como a invasão tumoral além dos limites da dura-máter e contato com o parênquima cerebral. Quando houver incerteza do acometimento inequívoco desta estruturas o resultado foi definido como

possível invasão

- Diversas estruturas anatômicas que compõem a base do crânio ou suas ressecções envolvem possíveis abordagens craniofaciais foram avaliadas quanto a invasão tumoral. Estas estruturas são listadas a seguir:
 - Células etmoidais anteriores
 - Células etmoidais posteriores
 - Canal do nervo vidiano
 - Forame redondo
 - Seio esfenoidal
 - Fossa anterior
 - Fossa média
 - Fossa posterior
 - Seio cavernoso
 - Artéria carótida interna
 - Rinofaringe
 - Lâmina cribiforme
 - Seio frontal
 - Asa maior do esfenoide
 - Cone da órbita
 - Fissura orbitária inferior

Análise de invasão de órbita foi realizada pelas seguintes variáveis:

- Imagem de proptose foi avaliada por radiologia e definida como presente ou ausente no olho ipsilateral de acordo com o deslocamento anterior do globo ocular causado pelo tumor
- Espaço orbitário: tumores dos seios paranasais podem ocupar os limites internos da órbita através da destruição das paredes ósseas principalmente mediais e inferiores. Esta ocupação tumoral foi definida como presente ou ausente
- Grau de invasão de órbita. Esta variável define até que nível foi invadido o conteúdo orbitário. Em ordem crescente de invasão foi estabelecido os seguintes resultados como:

- Não invadida
 - Invasão óssea
 - Invasão de periórbita
 - Partes moles
- Invasão de órbita extraconal é definida como a invasão que ultrapassa os limites da periórbita até o cone da órbita estabelecido pelos músculos da mobilidade ocular. A avaliação radiológica da invasão de órbita é muito relevante porém pode haver incerteza de quais estruturas estão acometidas. O perióstio interno da órbita, denominado periórbita, é uma barreira resistente a invasão tumoral porém esta estrutura nem sempre é claramente visualizada radiologicamente. Quando houver incerteza sobre o grau de acometimento o resultado foi definido como *possível invasão*.
 - Invasão de órbita intraconal é definida como invasão centrípeta ao cone da órbita estabelecido pelos músculos da mobilidade ocular. Quando houver incerteza sobre o grau de acometimento o resultado foi definido como *possível invasão*
 - Invasão do ápice da órbita foi definida como o acometimento tumoral inequívoco além da periórbita do conteúdo posterior da órbita. Quando houver incerteza sobre o grau de acometimento o resultado foi definido como *possível invasão*.

Outras estruturas acometidas foram avaliadas quanto a sua invasão pré e pós QI que podem interferir na extensão do tratamento cirúrgico:

- Estruturas da cavidade nasal avaliadas foram:
 - Septo nasal
 - Corneto inferior
 - Corneto médio
 - Meato médio nasal
 - Parede óssea medial da maxila
- Estruturas da região anterior da maxila avaliadas foram:
 - Parede óssea anterior da maxila
 - Subcutâneo da região malar
 - Pele malar
 - Ducto nasolacrimal

- Invasão de palato foi avaliada quanto a invasão óssea e de mucosa conjuntamente. Isto é devido a difícil determinação do grau de invasão. A limitação para esta análise é que destruição óssea do osso palatino persiste mesmo após resposta completa pós QI.
- Estruturas adjacentes a parede lateral e posterior da maxila avaliadas foram:
 - Fossa pterigopalatina
 - Lâmina pterigoidea medial
 - Lâmina pterigoidea lateral
 - Músculo pterigoideo lateral
 - Porção do músculo temporal do espaço mastigatório
 - Parede óssea lateral da maxila
 - Parede óssea posterior da maxila

1.8.4 Variáveis do tratamento

Quimioterapia

Fase indução

Os dados referentes ao tratamento quimioterápico de indução e concomitante contemplaram diversas características do tratamento analisando as doses, drogas e tolerância aos regimes administrados bem como a toxicidade aguda do tratamento.

As variáveis definidas foram:

- Data de início e fim do tratamento de indução definidos pelo primeiro e último dias de aplicações efetivamente realizados
- Duração do tratamento de indução definido como o número de dias entre a primeira e última sessão de QI
- Programação de administração de QI definido como semanal para aplicações em intervalos de 7 dias ou pleno para aplicações com intervalos de 21 ou 28 dias. A opção entre o esquema semanal e pleno ficou a critério do oncologista clínico envolvido no

tratamento.

- Número de ciclos de QI administrados. Ciclos incompletos foram computados
- Superfície corpórea em m^2 pela fórmula de DuBois, sendo o peso e altura mensurados no momento do planejamento da QI
- Dose acumulada de cisplatina em mg: corresponde a soma de todas as doses recebidas de cisplatina em miligramas
- Dose acumulada de cisplatina em mg/m^2 : corresponde a soma de todas as doses recebidas de cisplatina em miligramas dividida pelo valor da superfície corpórea em m^2
- Dose acumulada de carboplatina em mg: corresponde a soma de todas as doses de carboplatina recebidas em miligramas
- Dose acumulada de platina em mg/m^2 : corresponde a soma das doses administradas de cisplatina em mg/m^2 com as doses administradas de carboplatina pelo mesmo paciente durante a QI. As doses de carboplatina foram convertidas em dose equivalente de cisplatina conforme equivalência de dose descrito abaixo
- Equivalência de dose entre de cisplatina e carboplatina: 1 AUC (*Area Under Curve*) de carboplatina em miligramas corresponde a $22 mg/m^2$ de cisplatina^{32, 33}
- Dose de carboplatina em mg (formula de Calvert) = AUC alvo x (GFR + 25), sendo que o AUC alvo representa a área sob a curva desejada e a GFR representa a taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft-Gaul em min/mL ($GFR = \text{sexo} \times [(140 - \text{idade}) \times \text{peso}] / (\text{creatinina sérica} \times 72)$), sendo a constante para o sexo masculino igual a 1 e 0,85 para o sexo feminino.
- Percentual recebido de platina foi definido como a dose recebida de platina em mg/m^2 dividido pela dose efetiva planejada de $240 mg/m^2$ que corresponde a 3 ciclos de cisplatina de $80mg/m^2$
- Dose acumulada de paclitaxel em mg: corresponde a soma de todas as doses recebidas de paclitaxel em miligramas
- Dose acumulada de paclitaxel em mg/m^2 : corresponde a soma das doses recebidas de paclitaxel em miligramas dividida pela superfície corpórea em m^2
- Percentual recebido de paclitaxel foi definido como a dose recebida de paclitaxel em mg/m^2 dividido pela dose efetiva planejada de $525 mg/m^2$ que corresponde a 3 ciclos de $175 mg/m^2$
- Dose acumulada de 5-FU em mg: corresponde a soma de todas as doses recebidas de

5-FU em miligramas

- Dose acumulada de 5-FU em mg/m^2 : corresponde a soma das doses recebidas de 5-FU divididas pela superfície corpórea em m^2
- Percentual recebido de 5-FU foi definido como a dose recebida de 5-FU por mg/m^2 dividido pela dose efetiva planejada de $12.000 \text{ mg}/\text{m}^2$ que corresponde a 3 ciclos de $4.000 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ciclo}$
- Filgastrima profilático (300 microgramas, via subcutânea, durante 5 dias (D6-D10) após cada ciclo de QI) e levofloxacino 500mg, por via oral, uma vez ao dia do D5 ao D15 do ciclo 1 de QI. Foi utilizado a critério do oncologista clínico
- Tratamento sistêmico efetivo foi definido quando o paciente recebeu pelo menos 85% da dose planejada em mg/m^2 de todos os quimioterápicos.³⁴

Fase concomitante

- Presença de quimioterapia concomitante a radioterapia
- Data de início e fim do tratamento concomitante definidos pelo primeiro e último dias de tratamento realizados
- Duração do tratamento concomitante definido como o número de dias entre a primeira e última sessão de quimioterapia e/ou radioterapia
- Número de aplicações do quimioterápico na terapia concomitante: para os regimes semanais foi contabilizado o número de sessões semanais e para os regimes plenos foi contabilizado número de ciclos.
- Programação de administração de quimioterapia concomitante definido como semanal para aplicações em intervalos de 7 dias ou pleno para aplicações com intervalos de 21 ou 28 dias. A opção entre o esquema semanal e pleno ficou a critério do oncologista clínico envolvido no tratamento.
- Superfície corpórea em m^2 pela fórmula de DuBois, sendo o peso mensurado no início do tratamento concomitância
- Dose acumulada de cisplatina em mg na fase concomitante: corresponde a soma de todas as doses recebidas cisplatina em miligramas
- Dose acumulada de cisplatina em mg/m^2 na fase concomitante: corresponde a soma de todas as doses recebidas de cisplatina em miligramas dividida pelo valor da

superfície corpórea em m^2

- Dose acumulada de carboplatina em mg na fase concomitante: corresponde a soma de todas as doses de carboplatina recebidas em miligramas
- Dose acumulada de platina em mg/m^2 : corresponde a soma das doses administradas de cisplatina em mg/m^2 com as doses administradas de carboplatina pelo mesmo paciente durante o tratamento concomitante. As doses de carboplatina foram convertidas em dose equivalente de cisplatina conforme equivalência de dose descrito abaixo
- Equivalência de dose entre de cisplatina e carboplatina: 1 AUC (*Area Under Curve*) de carboplatina em miligramas corresponde a 22 mg/m^2 de cisplatina^{32, 33}
 - Dose de carboplatina em mg (formula de Calvert) = AUC alvo x (GFR + 25), sendo que o AUC alvo representa a área sob a curva desejada e a GFR representa a taxa de filtração glomerular pela fórmula de Cockcroft-Gaul em ml/min (GFR = sexo x [(140 – idade) x peso] / (creatinina sérica x 72)), sendo a constante para o sexo masculino igual a 1 e 0,85 para o sexo feminino.
- Dose efetiva de platina na fase concomitante foi definida como infusão de 2 ou mais ciclos quando administração plena ou infusão de pelo menos 5 sessões semanais quando administração semanal.²⁷

Radioterapia

As variáveis definidas para o tratamento radioterápico foram:

- Realização de radioterapia
- Motivo de não aplicação de radioterapia definido como morte perioperatória, progressão de doença para cuidados paliativos exclusivos ou ainda não iniciou tratamento radioterápico
- Data de Início da Radioterapia
- Data de Fim da Radioterapia
- Período de radioterapia em dias definido entre o dia de início e fim da radioterapia
- Número de frações de radioterapia

- Dose das frações de radioterapia em cGy
- Número de dias em que a radioterapia não foi realizada durante o período de radioterapia
- Intenção do tratamento radioterápico: adjuvante, curativo ou paliativo
- Dose administrada no tumor primário em cGy
- Dose administrada na drenagem cervical em cGy
- Lateralidade do tratamento da drenagem cervical em relação ao tumor primário em cGy
- O protocolo de radioterapia foi considerado adequado quando a dose administrada foi superior a 5000 cGy e a duração desse tratamento inferior ou igual a 60 dias

Cirurgia

Após a terapia inicial de neoadjuvância era realizada uma avaliação radiológica com o propósito de replanejamento cirúrgico baseado na extensão tumoral pós QI e então realizada cirurgia com a proposta de obtenção de margens livres de ressecção. Pacientes que foram submetidos a tratamento cirúrgico após radioterapia foram considerados cirurgia de resgate. As variáveis analisadas foram:

- Realização ou não de tratamento cirúrgico
- Motivo de presença ou ausência de tratamento cirúrgico definido como planejado, resgate, recusa de cirurgia ou tumor irressecável.
- Ordem de Cirurgia e Radioterapia definido como anterior ou posterior a radioterapia
- Data da cirurgia
- Período de dias entre o término da indução e tratamento cirúrgico apenas nos pacientes que foram submetidos a cirurgia planejada
- Realização de esvaziamento cervical
- Área percentual de ressecção de palato duro definida pelas faixas de 1 a 25%, 26 a 50%, 51 a 75% e maior que 75%
- Fechamento de palato duro definida como primário, utilização de retalho loco regional, utilização de retalho microcirúrgico ou cruento para o não fechamento do

palato

- Reconstrução do todo defeito de ressecção definido como fechamento primário, utilização de retalho loco regional, utilização de retalho microcirúrgico ou cruento para o não fechamento do palato
- Preservação de órbita definido como positivo pela não realização de exenteração orbitária ou negativo quando foi realizado exenteração
- Tipo de reconstrução de assoalho de órbita definido como semirrígida quando utilizado retalhos ou tela de Marlex sem enxerto ósseo e rígida quando houve utilização de enxerto ósseo de crista ilíaca para suporte do assoalho orbitário.
- Utilização de sonda nasointestinal no pós operatório
- Realização de traqueostomia no momento da cirurgia
- Acesso craniano quando houve abertura do compartimento craniano definido como craniotomia tradicional por acesso craniano, acesso subfrontal ou craniotomia por acesso facial
- Presença de abertura de dura-máter durante a ressecção cirúrgica definida como presente ou ausente
- Reconstrução de dura-máter quando houve abertura da mesma definido como fechamento primário, utilização de substituto sintético de dura-máter e utilização de fásia lata
- Realização de ressecção de pele malar definida como presente ou ausente
- Reconstrução do defeito malar quando presente definida como fechamento primário, retalho regional ou retalho microcirúrgico

Complicações clínicas pós operatórias foram definida apenas nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico e contemplaram complicações imediatas e tardias cirúrgicas. As variáveis analisadas foram:

- Presença de distopia ocular inferior definida como o posicionamento inferior no plano coronal do olho analisado
- Ectrópio definido como alteração palpebral que determina o afastamento da margem palpebral de sua posição anatômica em contato com a conjuntiva bulbar, tornando-se

evertida

- Presença de hipotropia é definida como o desvio do olho analisado para baixo como pode ocorrer em situações de reconstrução de assoalho de órbita
- Presença de enoftalmo definida como posicionamento profundo do globo ocular dentro da órbita
- Presença de diplopia é definida como queixas do paciente de visão dupla de um objeto
- Presença de epífora é definida como queixa de lacrimejamento constante do olho analisado
- Presença de retração de pele malar devido a cicatrização por segunda intenção do retalho de acesso facial superior.
- Presença de deiscências de suturas cutâneas ou mucosas no pós operatório
- Presença de hemorragia no pós operatório imediato
- Presença de fístula liquórica no período perioperatório
- Presença de meningite no período perioperatório
- Presença de acidente vascular cerebral (AVC) no período perioperatório

1.8.5 Variáveis de toxicidade

A avaliação de toxicidade seguiu os padrões do *Common Terminology Criteria for Adverse Events* v4.0 (CTCAE)³⁵ publicado em 2009 que é o padrão seguido em anotações em prontuários do Hospital de Câncer de Barretos pela equipe da oncologia clínica. Foram considerados válidos apenas as anotações explícitas em prontuário tanto para a presença como ausência de toxicidade.

1.8.6 Variáveis de seguimento oncológico

- Tempo de seguimento do paciente em meses
- Data do último evento
- Status oncológico do último evento definido como vivo sem doença, vivo com doença, morto por doença, morte sem doença ou óbito perioperatório.

- Presença de recidiva local
- Presença de recidiva regional
- Presença de recidiva a distância
- Presença de persistência tumoral após conclusão do tratamento oncológico com intuito curativo.

1.8.7 Desfecho e associações

Serão considerados como desfechos principais deste estudo a resposta radiológica ao tratamento pelo método de volumetria, WHO e RECIST. Foram realizadas associações entre o desfecho radiológico e variáveis pré QI. Devido ao reduzido número da amostra, tanto as variáveis de interesse como desfecho foram dicotomizadas para realização dos testes de hipóteses estatísticos e são listadas a seguir.

Variáveis de interesse:

- Sexo
- Tabagismo
- Etilismo
- ECOG
- Epicentro do tumor primário que foi dicotomizado em tumores de maxila e tumores não de maxila
- Histologia foi dicotomizada em grupo de CEC e não CEC
- Grau histológico da biópsia pré foi dicotomizado em grupo I e II e III e IV
- Estadiamento T pré neo adjuvância que foi dicotomizado em grupo T3 e T4a e outro grupo T4b
- Estadiamento N pré neoadjuvância que foi dicotomizado em N0 e N+
- Tratamento efetivo de todos os quimioterápicos
- Regime de administração semanal ou pleno de quimioterapia

Variáveis de desfecho:

- RECIST foi dicotomizado nos pacientes que apresentaram resposta maior ou igual a 30% e os que obtiveram resposta menor

- WHO foi dicotomizado nos pacientes que apresentaram resposta maior ou igual a 50% e os que obtiveram resposta menor
- Volumetria foi dicotomizado nos pacientes que apresentaram resposta maior ou igual a 30% e os que obtiveram resposta menor

1.9 Análise estatística

Inicialmente, os dados foram tabulados considerando as estatísticas descritivas (média, desvio padrão, mínimo, máximo e quartis) para os dados quantitativos e tabelas de frequências para as variáveis qualitativas. Foram utilizados testes não paramétricos para variáveis quantitativas e teste de qui quadrado para as variáveis qualitativas, ou seja, frequências e proporções. Quando as suposições do qui-quadrado não foram satisfeitas, utilizou-se o teste exato de Fisher.

O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$) e os dados foram analisados pelo software SPSS (Statistical Package for Social Sciences, SPSSInc., Chicago,IL,USA), versão 20.0.

1.10 Considerações éticas

Este estudo cumpriu os princípios éticos enunciados na declaração de Helsinque e sua condução obedeceu aos princípios das boas práticas clínicas.

Em relação às fotos de pacientes, procurou-se restringir ao máximo a área exibida para dificultar a identificação dos mesmos. Optou-se por este recurso em relação a colocação de tarjas pois estas restringiam a visualização da área de interesse.

Este estudo foi aprovado no CEP da Fundação Pio XII em 13/02/2014 sob o número de **CAAE**: 27028614.0.0000.5437 podendo ser consultado no ANEXO D, onde houve a dispensa de aplicação de TCLE.

RESULTADOS

Critérios de seleção

Vinte pacientes atenderam aos critérios de seleção do estudo e foram incluídos na análise. Um paciente foi tratado inicialmente como carcinoma indiferenciado de rinofaringe através do esquema de Al Sarraf, porém a topografia do epicentro tumoral foi confirmada como cavidade nasal e acabou sendo incluído no estudo.

1.11 Estatísticas descritivas

A data de primeiro atendimento variou de 03/03/2009 a 12/09/2014 e os diagnósticos foram estabelecidos por biópsia do tumor primário no período de 09/01/2009 a 07/10/2014.

As características demográficas dos pacientes e do tumores tratados são resumidas nas Tabela 1 e Tabela 2.

Tabela 1 – Dados demográficos dos pacientes (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Medida	Resultado
Idade(anos)		
	Mediana	58,5
Peso(kg)		
	Média(dp)	67,9±14,9
Altura(m)		
	Média(dp)	1,67±0,79

Tabela 2 - Dados Demográficos dos pacientes e do tumor tratado (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	N(*)	(%)
Sexo	Masculino	18	(90,0)
	Feminino	2	(10,0)
Tabagismo	Presente	16	(80,0)
	Ausente	4	(20,0)
Etilismo	Presente	10	(50,0)
	Ausente	10	(50,0)
ECOG-PS	0	2	(10,0)
	1	18	(90,0)
Topografia	Seio maxilar	15	(75,0)
	Células etmoidais	3	(15,0)
	Fossa nasal	2	(10,0)
Morfologia	Carcinoma epidermóide	14	(70,0)
	Carcinoma não ceratinizante	3	(15,0)
	Carcinoma sarcomatóide	2	(10,0)
	Adenocarcinoma sinusal tipo não intestinal	1	(5,0)
Grau*	I	2	(10,0)
	II	6	(30,0)
	III	6	(30,0)
	IV	4	(20,0)
Lateralidade	Direita	8	(40,0)
	Esquerda	12	(60,0)
Estadiamento (c)T	T3	2	(10,0)
	T4a	10	(50,0)
	T4b	8	(40,0)
Estadiamento (c)N	N0	17	(85,0)
	N2a	1	(5,0)
	N2c	2	(10,0)
Estadio clínico	III	2	(10,0)
	IVa	10	(50,0)
	IVb	8	(40,0)

Legenda: (*) Excluído os casos ignorados, PS: Performance Status

Dados clínicos

Dados de exame físico antes de QI foram coletados e as características de acometimento de pele malar e palato estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3 – Caracterização do acometimento tumoral da pele de face da região malar e do palato duro (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	N	(%)
Abaulamento de pele de região malar	Não	6	(30,0)
	Sim	14	(70,0)
Infiltração tumoral de pele malar	Não	12	(60,0)
	Sim	8	(40,0)
Abaulamento de mucosa oral	Não	14	(70,0)
	Sim	6	(30,0)
Ulceração de mucosa oral	Não	12	(60,0)
	Sim	8	(40,0)
Área percentual de palato duro infiltrada	Não acometido	12	(60,0)
	1 a 25%	4	(20,0)
	26 a 50%	4	(20,0)
Tipo de lesão acometendo o palato	Mucosa normal	12	(60,0)
	Úlcero-infiltrativa	4	(20,0)
	Úlcero-destrutiva	3	(15,0)
	Infiltração mucosa	1	(5,0)

A área de acometimento de pele malar variou de 3,1 a 28,3cm² nos casos com infiltração de pele, média de 6,14 cm² (dp±10,10) nos paciente com infiltração de pele.

A mobilidade ocular do olho em risco de infiltração tumoral pelo tumor paranasal estava diminuída em 2 (10,0%) e em um destes pacientes já havia perda total de visão do olho deslocado por estiramento do nervo óptico.

A mucosa da cavidade nasal foi avaliada em 8 pacientes e destes 3 apresentavam abaulamento mucoso e 3 já evidenciavam lesão infiltrativa.

A avaliação de déficits funcionais em ramos do nervo trigêmeo revelou nenhuma alteração na primeira divisão deste nervo(V1), 2 (10,0%) casos com hipoestesia de V2 e

2(10,0%) com anestesia. Já a terceira divisão(V3) apresentava hipoestesia em 3 casos. Não houve alteração de motricidade dos nervos troclear (IV), abducente (VI) ou facial (VII) em qualquer caso.

Avaliação radiológica pré neoadjuvância

Todos os casos foram avaliados radiologicamente pelo autor deste estudo levando em consideração os laudos radiológicos realizados pelos radiologistas do serviço do Hospital de Câncer de Barretos especializados em tumores de cabeça e pescoço. Os pacientes foram avaliados radiologicamente por meio de TC em 17 casos e RM em 13 casos. O período de avaliação por TC variou de 12/05/2009 a 19/09/2014 e de RM de 31/07/2010 a 08/10/2014.

Os dados de avaliação de dimensões dos tumores antes da QI são resumidos na Tabela 4.

Tabela 4 – Dimensões tumorais pré QI (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Modalidade	Maior Diâmetro	Mínimo(cm)	Máximo(cm)	Média(cm)	dp
TC					
n=17	Axial	4,13	10,44	6,85	1,44
	Coronal	3,53	11,62	6,42	1,90
	Sagital	4,70	12,51	7,19	2,13
RM					
n=13	Axial	3,95	8,54	6,84	1,61
	Coronal	3,36	8,14	6,38	1,29
	Sagital	3,44	8,17	6,31	1,36

As dimensões consideradas para avaliação de resposta radiológica pré QI são resumidas na tabela 4 para o método de RECIST, WHO e volumetria.

Tabela 5 – Dimensões tumorais consideradas pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria antes da QI através de TC e RM e o valor final considerado (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Modalidade	Método	Mínimo	Máximo	Média	dp
TC					
	RECIST (cm)	4,13	8,30	6,68	1,13
	WHO (cm ²)	11,80	54,86	34,01	14,48
	Volume (cm ³)	20,38	186,65	95,44	55,22
RM					
	RECIST (cm)	3,95	8,54	6,85	1,13
	WHO (cm ²)	12,00	54,20	35,83	14,92
	Volume (cm ³)	10,16	203,63	99,59	53,73
Valor final					
	RECIST (cm)	4,13	8,54	6,85	1,13
	WHO (cm ²)	11,80	54,86	36,51	14,59
	Volume (cm ³)	20,38	203,63	99,04	53,37

A avaliação em conjunto de exames de TC e RM pré neoadjuvância revelou 6 (30,0%) pacientes com imagens de invasão perineural sendo 6 invasões da segunda divisão do trigêmeo(V2), 1 caso de infiltração de V3 e 3 casos sugestivos de infiltração do nervo vidiano.

Quanto a invasão do sistema nervoso central, foi observado em 9 (45,0%) casos ausência de infiltração tumoral extradural, 2 (10,0%) casos de possível invasão e 9 (45,0%) de invasão extradural presente. A invasão de dura-máter foi observada em 4 casos e em outros 6 foi caracterizada como possível. Evidência radiológica de invasão parenquimatosa cerebral foi observada em 2 casos e em outro caso foi avaliada como possível.

A análise de invasão da órbita mostrou 14 (70,0%) pacientes com invasão do espaço orbitário e 6 (30,0%) casos onde não invadiam. Contudo, apenas 3 (15,0%) pacientes foram considerados com a órbita não invadida em nenhuma de suas estruturas. Doze (60,0%) apresentavam invasão de periórbita e outros 5 (25,0%) com invasão de partes moles. Invasão extraconal da órbita não foi evidenciada em 6 (30,0%) pacientes, 10 (50%) consideradas como possível e 4 (20,0%) apresentavam evidências radiológicas desta invasão. Entretanto, invasão intraconal foi considerada possível em apenas 1 (5,0%) caso assim como invasão do ápice orbitário também só foi considerado em 1 (5,0%) caso. De todos os pacientes, 9 (45,0%) apresentavam imagem radiológica de proptose ocular.

Quimioterapia de indução

O início do tratamento de indução variou de 03/04/2009 a 07/10/2014 e o término de 30/06/2009 a 29/12/2014. O período desta terapia variou de 29 a 107 dias, mediana de 56 dias.

O intervalo entre a avaliação radiológica com TC e o início da indução variou de 62 dias antes a 39 dias depois, com média de 17,8 dias antes do início. O intervalo entre RM e o início da indução variou de 79 dias antes a 1 dia depois, com média de 26,3 dias antes do início.

As drogas utilizadas nos esquemas de QI para CSPFN e forma de administração são sumarizadas nas Tabelas 6 e 7. A superfície corpórea considerada no início da terapia estava na faixa de 1,48 a 2,07 m², media 1,75 m²(dp±0,16).

Tabela 6 – Tipos de regime e forma de administração de QI (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	n(%)
Regime		
	Cisplatina/paclitaxel	15(75,0)
	Cisplatina/carboplatina/paclitaxel*	2(10,0)
	Carboplatina/paclitaxel	2(10,0)
	Cisplatina/5-FU	1(5,0)
Administração		
	Semanal	11 (55,0%)
	Pleno	9 (45,0%)

*Quando foi iniciado QI com cisplatina mas essa foi substituída por carboplatina durante a fase de indução

O número de pacientes que recebeu cisplatina foi 18 (90,0%), e a dose acumulada recebida variou de 195,0 a 653,0mg, média 383,4mg (dp±182,6). Já o número de pacientes que recebeu carboplatina foi 4 (20,0%), com dose variando de 310,0 a 1200,0 mg, média de 763,7mg (dp±503,9). Dezesete (85,0%) receberam dose efetiva de platina.

Quanto a administração de paclitaxel, 19 (95,0%) receberam o quimioterápico e a dose recebida variou de 515,0 a 1.649,0 mg, média 1.049,9 mg, (dp±270,9). Foi considerado que 18 (90,0%) dos pacientes receberam dose efetiva de paclitaxel.

Apenas 1 paciente recebeu 5-FU em dose de 14.800,0 mg, correspondendo a 66,4% da dose planejada, portanto uma dose não efetiva.

Os pacientes considerados que receberam dose efetiva de todos os quimioterápicos foram 17 (85,0%).

Três pacientes receberam fator estimulador de colônias de granulócitos filgrastima no período da QI.

Tabela 7 - Características do tratamento quimioterápico de indução (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Mínimo	Máximo	Mediana
Duração(dias)	29	107	56
Num. ciclos	2	4	3
Dose acumulada			
Cisplatina (mg/m ²)	116,0	362,9	238,1
Carboplatina (AUC)	5,0	15,0	8,9
Paclitaxel (mg/m ²)	306,5	906,5	541,0
5-FU (mg/m ²)	7.965,5	7.965,5	7.965,5
Intensidade de dose			
(%)dose planejada			
Equivalente em platina (cisplatina e carboplatina)	49,6	151,2	100,5
Paclitaxel	58,4	171,5	103,0
5-FU	66,4	66,4	66,4

Toxicidade no período de QI.

Três doentes (15%) apresentaram piora do performance status ECOG relacionados a QI. A tabela 8 mostra a frequência e graduação dos eventos adversos observados durante a QI. Toxicidade classificada como maior ou igual a grau 3 foi descrita em 5 (25,0%) pacientes durante essa fase do tratamento.

Tabela 8 - Eventos adversos relacionados a QI pelos padrões CTCAE 4.0 (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Toxicidade	Evento	Grau n(%)						
		0	1	2	3	4	5	Ignorado
Hematológica								
	Anemia	11(55,0)	-	6(30,0)	3(15,0)	-	-	-
	Neutropenia	8(40,0)	5(25,0)	4(20,0)	3(15,0)	-	-	-
	Linfopenia	15(75,0)	1(5,0)	3(15,0)	1(5,0)	-	-	-
	Plaquetopenia	17(85,0)	2(10,0)	1(5,0)	-	-	-	-
Não Hematológica								
	Elevação Cr	17(85,0)	1(5,0)	2(10,0)	-	-	-	-
	Alopécia	2(10,0)	6(30,0)	7(35,0)	-	-	-	5(25,0)
	Fadiga	1(5,0)	2(10,0)	2(10,0)	2(10,0)	-	-	13(65,0)
	Mialgia	1(5,0)	1(5,0)	1(5,0)	-	-	-	17(85,0)
	Náuseas/Vômitos	4(20,0)	2(10,0)	5(25,0)	1(5,0)	-	-	8(40,0)
	Diarréia	4(20,0)	3(15,0)	2(10,0)	-	-	-	11(55,0)
	Constipação	2(10,0)	2(10,0)	-	-	-	-	16(80,0)
	Anorexia	1(5,0)	3(15,0)	1(5,0)	-	-	-	15(75,0)
	Rash Cutâneo	2(10,0)	-	-	-	-	-	18(90,0)
	Infecção s/ neutr.	3(15,0)	-	-	-	-	-	17(65,0)
	Neutropenia febril	4(20,0)	-	-	-	-	-	16(80,0)
	Mucosite	6(30,0)	1(5,0)	-	-	-	-	13(65,0)
	Neurop. Sensitiva	6(30,0)	2(10,0)	-	-	-	-	12(60,0)

Legenda: - = nenhum paciente, Cr: creatinina

Avaliação Radiológica pós QI

Os pacientes foram avaliados por TC em 19 (95,0%) dos casos e RM em 7 (35,0%). O período de avaliação foi de TC foi de 20/07/2009 a 29/12/2014 e em RM de 29/12/2010 a 29/12/2014. O intervalo entre o término da indução e TC variou de 25 dias antes a 37 dias depois, média 7,5 dias depois (dp±13,1) e na RM variou de 0 dias após a 49 dias após, média 24,7 dias após (dp 22,41).

As dimensões tumorais pós QI são resumidas na Tabela 9 e as consideradas para avaliação de resposta radiológica pós QI para o método de RECIST, WHO e volumetria na Tabela 10.

Tabela 9 - Dimensões tumorais pós QI (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Modalidade	Maior Diâmetro	Mínimo(cm)	Máximo(cm)	Média(cm)	dp
TC					
n= 19	Axial	0,00	11,16	5,47	2,71
	Coronal	0,00	9,84	5,22	2,46
	Sagital	0,00	12,24	6,08	3,04
RM					
n= 7	Axial	4,13	8,46	5,56	1,66
	Coronal	4,33	8,31	5,65	1,34
	Sagital	3,72	8,23	5,71	1,39

Tabela 10 – Dimensões consideradas pelos métodos de RECIST, WHO e volumetria pós QI. (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Modalidade	Método	Mínimo	Máximo	Média	dp
TC					
n=17	RECIST(cm)	0,00	11,16	5,47	2,71
n=16	WHO(cm ²)	0,00	85,96	15,19	7,54
n=16	Volume(cm ³)	0,00	299,25	76,37	83,65
RM					
n=3	RECIST(cm)	4,13	8,46	5,56	1,66
n=3	WHO(cm ²)	12,00	54,20	35,83	14,92
n=3	Volume(cm ³)	15,99	96,06	46,84	28,52
Valor final					
n=20	RECIST(cm)	0,00	11,60	5,50	2,64
n=19	WHO(cm ²)	0,00	85,96	26,51	23,40
n=19	Volume(cm ³)	0,00	299,25	78,18	80,93

A tabela 11 mostra que as estruturas da base do crânio acometidas ao diagnóstico, conforme conjunto de exames de TC e RM, se mantiveram praticamente inalteradas após a quimioterapia de indução. Entretanto, 2 pacientes com carcinoma sarcomatóide evoluíram com surgimento de invasão de V3 e extensão intradural.

A tabela 12 mostra que várias estruturas da órbita acometidas ao diagnóstico, conforme conjunto de exames de TC e RM, apresentaram menor taxa de acometimento após QI.

Tabela 11 - Avaliação Radiológica do acometimento do sistema nervoso central pré e pós QI através de TC e RM (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Acometimento	Categoria	Pré QI n(%)	Pós QI n(%)
Perineural			
	Ausente	14(70,0)	14(70,0)
	V2	6(30,0)	6(30,0)
	V3	1(5,0)	3(15,0)*
	Vidiano	3(15,0)	3(15,0)
Extradural			
	Ausente	9(45,0)	9(45,0)
	Possível	2(10,0)	4(20,0)
	Presente	9(45,0)	7(35,0)
Dural			
	Ausente	10(50,0)	10(50,0)
	Possível	6(30,0)	6(30,0)
	Presente	4(20,0)	4(20,0)
Intradural			
	Ausente	18(90,0)	16(80,0)
	Presente	2(10,0)	4(20,0)*

* Dois doentes com carcinoma sarcomatóide apresentaram acometimento intradural e invasão de V3 após QI

Tabela 12 - Avaliação Radiológica do acometimento da órbita pré e pós QI por TC e RM (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Acometimento	Categoria	Pré QI n(%)	Pós QI n(%)
Espaço Orbitário			
	Ausente	6(30,0)	12(60,0)
	Possível	0(0,0)	3(15,0)
	Presente	14(70,0)	5(5,0)
Proptose			
	Ausente	11(55,0)	14(70,0)
	Presente	9(45,0)	6(30,0)
Grau de invasão			
	Ausente	3(15,0)	4(20,0)
	Osso	0(0,0)	3(15,0)
	Periórbita	12(60,0)	10(50,0)
	Partes Moles	5(25,0)	3(15,0)
Extraconal			
	Ausente	6(30,0)	11(55,0)
	Possível	10(50,0)	6(30,0)
	Presente	4(20,0)	3(15,0)
Intraconal			
	Ausente	19(95,0)	20(100,0)
	Possível	1(5,0)	0(0,0)
	Presente	0(0,0)	0(0,0)
Ápice Orbitário			
	Ausente	19(95,0)	19(95,0)
	Presente	1(5,0)	1(5,0)

Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico foi realizado em 14 casos (70,0%), sendo 11 antes da radioterapia, conforme planejado e 3 como resgate após radioterapia. O motivo para a não realização de cirurgia foi irressecabilidade em 4 pacientes e 2 pacientes recusaram a operação. Vale ressaltar que todos os pacientes considerados irressecáveis pós QI já eram considerados assim antes da QI. As datas cirúrgicas variaram de 11/08/2010 a 14/01/2015.

Quanto à abordagem do palato duro, 7 (50,0%) não tiveram ressecção de palato. Esta ocorreu numa porcentagem de 1 a 25% do palato em 1 (7,1%) caso, de 26 a 50% em 5 (28,5%) e de 51 a 75% em 1 (7,1%) caso. O fechamento do palato foi primário em 8 (57,1%), em 3 (21,4%) foram deixados o defeito cruente e em 3 (21,4%) foram utilizados retalhos microcirúrgicos. Em 2 pacientes foi realizado uma ressecção menor que a originalmente planejada.

A reconstrução total do defeito cirúrgico incluindo palato, reconstrução de pele malar e assoalho de órbita foi fechamento primário em 4 (28,5%) dos casos, retalho local em 1 (7,1%), retalhos regionais em 3 (21,4%) e retalhos microcirúrgicos em 3 (21,4%). Os outros 3 casos correspondem a não reconstrução de palato e deixado fístula oroantral cruenta.

A órbita foi preservada em 12 pacientes (78,5%) tratados cirurgicamente. Exenteração de órbita foi realizada em 2 casos. Nos casos de preservação de órbita, a reconstrução do assoalho orbitário foi realizada em 3 (25,0%) com fixação semirrígida e 4 (33,3%) com fixação rígida. Em 5 (41,7%) o assoalho de órbita não necessitou de reconstrução.

Abordagens craniofaciais foram realizadas em 4 (28,5%) sendo 2 craniotomias tradicionais, 1 craniotomia subfrontal e 1 craniotomia por acesso facial. A dura foi reconstruída em 1 caso com fechamento primário, 2 com substitutos sintéticos de dura-máter e 1 com fásia lata.

Ressecção de pele malar ocorreu em 6 (42,8%) dos pacientes e a reconstrução deste defeito ocorreu em 2 casos por fechamento primário, 1 por retalho locoregional e 3 por retalhos microcirúrgicos. Apesar da área de ressecção de pele malar não ter sido quantificada, houve um sacrifício menor da pele desta região em 5 pacientes. Alguns exemplos de redução de acometimento tumoral após QI são mostradas nas Figuras 6, 7, 8 e 9. Uma lista com o resumo de todos os casos tratados com detalhes de estadiamento,

reposta tumoral e evolução pode ser vista no ANEXO E e alguns exemplos são ilustrados nas figuras a seguir:



Figura 6 – Caso 5. Acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI



Figura 7 – Caso 4, acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI

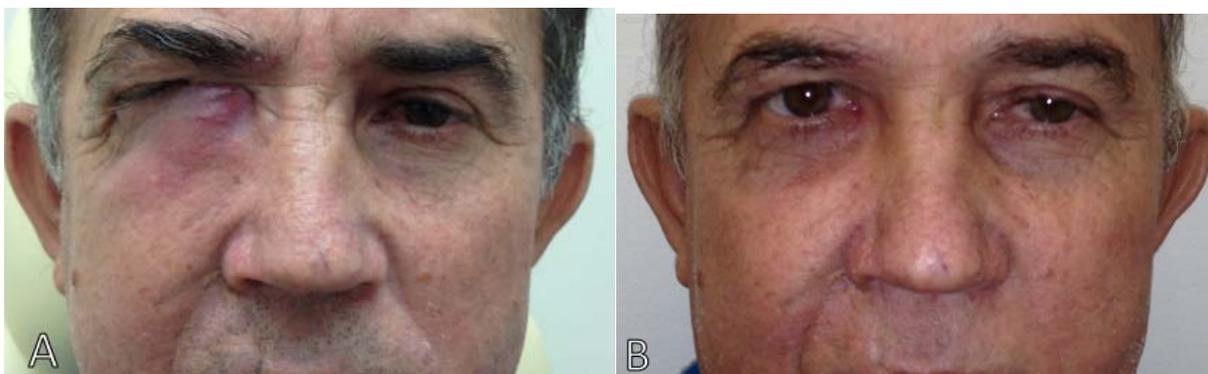


Figura 8 – Caso 10, acometimento tumoral de pele palpebral. A) antes de QI, B) Após QI



Figura 9 – Caso 9, acometimento tumoral de pele malar. A) antes de QI, B) Após QI

Esvaziamento cervical foi realizado em apenas 1 paciente e em apenas 1 paciente foi realizada traqueostomia de princípio. Em 9 pacientes (64,3%) foi indicado sonda nasoenteral de alimentação.

Complicações pós operatórias

Dois pacientes (14,2%) foram a óbito no período perioperatório. Um óbito relacionado a complicações de meningite pós perda do retalho microcirúrgico e o outro óbito decorrente de acidente vascular cerebral isquêmico um dia após a cirurgia.

Fístula liquórica foi observada em 1 paciente. Complicações imediatas como hemorragias não ocorreram em nenhum paciente e um paciente apresentou deiscência de sutura do retalho.

Complicações tardias oftalmológicas ocorreram nos paciente nos 10 pacientes seguidos a longo prazo. Ocorreram 2 (10,0%) casos de distopia ocular inferior, ectrópio em 5(50,0%) dos casos, hipotropia em 2(10%), enoftalmo em 3(30,0%), diplopia em 2(20,0%) e epífora em 6 (60%) dos casos. Retração de pele malar foi evidenciado em 4 (40%) dos pacientes.

Dados histopatológicos pós-operatórios

A maior dimensão do tumor primário variou de 0 mm a 110 mm, média de 41,20 mm ($dp\pm 35,27$) e o número de focos residuais de neoplasia variou de 0 a 3, mediana de 1. As demais características histopatológicas são apresentadas na tabela 13.

Tabela 13 – Características histopatológicas do tumor primário nos 14 pacientes submetidos a cirurgia (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	n(*)	(%)
Morfologia	Ausência de neoplasia	1	(7,1)
	Carcinoma epidermóide <i>in situ</i>	1	(7,1)
	Carcinoma epidermóide invasivo	10	(71,5)
	Carcinoma sarcomatóide	2	(14,3)
Invasão perineural	Presente	2	(16,7)
	Ausente	10	(83,3)
Invasão angiolímfática	Presente	2	(20,0)
	Ausente	8	(80,0)
Invasão óssea	Presente	8	(61,5)
	Ausente	5	(38,5)
Margens cirúrgicas	Livres	9	(64,3)
	Exíguas	1	(7,1)
	Comprometidas	4	(28,6)

(*) Foram excluídos os casos não operados e ignorados

Radioterapia

A Tabela 14 mostra o resumo dos dados referentes aos 17 pacientes submetidos a radioterapia. Os motivos para os 3 demais não terem realizado radioterapia foram duas mortes perioperatórias e um caso de tumor irressecável que foi encaminhado para cuidados paliativos exclusivos.

A data de início do tratamento variou de 31/07/2009 a 18/02/2015 e o término de 14/10/2009 a 01/04/2015. O número de dias sem realizar radioterapia variou de 2 a 77 dias, média de 21,0 dias e (dp±17,5).

A drenagem cervical foi tratada em 9 pacientes (52,9%) sendo 7 ipsilateral ao primário e 2 bilaterais.

Quinze (88,2%) pacientes foram tratados com intuito curativo e dois (11,8%) com intuito paliativo, porém o tratamento foi considerado efetivo em 10 (66,6%) dos pacientes que receberam radioterapia com intuito curativo. O motivo do tratamento ser considerado não efetivo em 5 casos foi o período de tratamento ter sido superior a 60 dias. Dos dois pacientes tratados com intuito paliativo, um era irressecável e não apresentou resposta a QI

e o outro apresentou recidiva tumoral extensa de carcinoma sarcomatóide após a cirurgia antes de iniciar a radioterapia.

Tabela 14 - Características do tratamento dos 17 pacientes submetidos a radioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Mínimo	Máximo	Mediana
Tratamento primário			
Número frações	10	35	30
Duração(dias)	12	109	51
Dose primário(cGy)	3000	7000	6000
Frações	180	300	200
Drenagem Cervical (n=10)			
Dose drenagem	4000	5400	4400

Quimioterapia concomitante a radioterapia

De todos os pacientes, 2 não foram avaliados quanto a concomitância por mortalidade perioperatória. Dos 18 pacientes possíveis, 11 (61,1%) realizaram quimioterapia concomitante a radioterapia.

A data de inicio da concomitância variou de 28/07/2009 a 27/01/2015 e o término de 28/07/2009 a 19/03/2015. A superfície corpórea no inicio da concomitância variou de 1,48 a 1,89 m², média 1,68m² (dp±0,15).

Cisplatina foi administrada em 10 (90,9%) dos pacientes com dose acumulada em mg variando entre 135 a 410 mg, com media de 240,5mg (dp±85,8). Nove (81,9%) pacientes receberam dose efetiva de platina durante a concomitância.

Tabela 15 – Características do regime e forma de administração dos 11 pacientes submetidos a quimioterapia concomitante a radioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	n(%)
Regime		
	Cisplatina	8(72,7)
	Cisplatina/carboplatina*	2(18,2)
	Carboplatina	1(9,1)
Administração		
	Semanal	7(63,6)
	Pleno	4(36,4)

*Quando foi iniciado QI com cisplatina mas essa foi substituída por carboplatina durante a fase concomitante

Tabela 16 - Características do tratamento dos 11 pacientes submetidos a quimioterapia concomitante a radioterapia (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Mínimo	Máximo	Mediana
Duração(dias)	1	60	30,0
Dose acumulada			
Cisplatina (mg/m ²)	76,0	217,0	153,9
Carboplatina (AUC)	6,02	6,87	6,44
Intensidade de dose (%dose planejada)			
Equivalente em platina (cálculo baseado em mg/m ² de cisplatina)	76,0	273,4	163,2

Toxicidade do tratamento concomitante

Apenas um doente (9,1%) apresentou piora da escala de performance status ECOG. Cinco (45,4%) pacientes apresentaram toxicidade grau 3 ou maior na concomitância. O resumo das toxicidades são listados na Tabela 17.

Tabela 17 - Eventos adversos relacionados a quimioterapia concomitante a radioterapia pelos critérios de CTCAE 4.0 (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Toxicidade n=10	Evento	Grau n(%)						
		0	1	2	3	4	5	Ignorado
Hematológica								
	Anemia	8(72,7)	-	2(18,2)	1(9,1)	-	-	-
	Neutropenia	5(45,4)	-	3(27,3)	2(18,2)	1(9,1)	-	-
	Linfopenia	5(45,4)	2(18,2)	3(27,3)	1(9,1)	-	-	-
	Plaquetopenia	7(63,6)	3(27,3)	1(9,1)	-	-	-	-
Não Hematológica								
	Elevação Cr	8(72,7)	1(9,1)	2(18,2)	-	-	-	-
	Alopécia	-	3(27,3)	1(9,1)	-	-	-	7(63,6)
	Fadiga	-	-	2(18,2)	-	-	-	9(81,8)
	Mialgia	-	-	1(9,1)	-	-	-	10(90,9)
	Náuseas/Vômitos	2(18,2)	2(18,2)	3(27,3)	-	-	-	4(36,4)
	Diarréia	1(9,1)	1(9,1)	-	-	-	-	9(81,8)
	Radiodermite	1(9,1)	1(9,1)	-	1(9,1)	-	-	8(72,7)
	Anorexia	1(9,1)	1(9,1)	-	-	-	-	9(81,8)
	Infecção s/ neutrop	-	1(9,1)	1(9,1)	-	-	-	9(81,8)
	Neutropenia febril	1(9,1)	-	-	-	-	-	10(90,9)
	Mucosite	-	2(18,2)	3(27,3)	-	-	-	6(54,5)
	Neuropat Sensitiva	1(9,1)	-	-	-	-	-	10(90,9)

Legenda: - = nenhum paciente 0(0), Cr: Creatinina

Evolução

Os pacientes apresentaram tempo de seguimento de 3 a 71,2 meses, mediana de 19,5 meses. A evolução oncológica e o status dos pacientes ao último evento são mostradas na Tabela 18. Dois pacientes foram avaliados ao término do tratamento e não apresentam seguimento. A lista de todos os pacientes com suas respectivas evoluções oncológicas é mostrada no ANEXO E.

Tabela 18 - Evolução oncológica dos pacientes e status oncológico na última avaliação (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	n(%)
Evento	Sem seguimento	2(10,0)
	Morte perioperatória	2(10,0)
	Persistência	6(30,0)
	Recidiva local	2(10,0)
	Recidiva regional	1(5,0)
	Recidiva Distância	0(0,0)
	Status último avaliação	Morte perioperatória
Morte por outras causas		1(5,0)
Morto por doença		8(40,0)
Vivo sem doença		9(45,0)

Avaliação de resposta

Resposta Radiológica

Quando comparados os exames radiológicos antes e depois da QI foram avaliadas diversas topografias quanto ao acometimento neoplásico. Algumas regiões anatômicas foram avaliadas radiologicamente antes e após a QI e quando deixaram de ser acometidas foram listadas na Tabela 19.

Tabela 19 – Número de pacientes com redução de acometimento tumoral específico por regiões anatômicas onde deixou de haver acometimento de ao menos uma das estruturas listadas (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Região Anatômica	Redução pós QI n (%)	Estruturas
Fossa Nasal	8 (40,0%)	Meato nasal Médio Corneto Inferior Corneto Médio Parede óssea medial Maxila
Palato Duro	2 (10,0%)	Mucosa e osso
Parede anterior da maxila	7 (35,0%)	Pele malar Subcutâneo anterior Parede óssea anterior da maxila
Parede posterolateral	7 (35,0%)	Paredes óssea lateral e posterior da maxila Fossa pterigopalatina Músculo pterigoideo lateral Porção mastigatória do músculo temporal
Base do crânio	8 (40,0%)	Etmoide anterior e posterior Lâmina cribiforme Rinofaringe Parede anterior do seio esfenoidal Seio frontal Fissura orbitária inferior

Resposta patológica

O *downstage* patológico ocorreu em 7 (35,0%) dos casos operados, sendo dois desses casos após tratamento radioterápico. O resumo de estadiamentos patológicos pós cirúrgicos é vista na Tabela 20 e a lista de todos os pacientes tratados revelando detalhes do *downstage* é vista no ANEXO E.

Tabela 20 - Resumo de estadiamentos patológicos dos 14 casos operados (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Variável	Categoria	n(*)	(%)
Estadiamento patológico T	ypT0	1	(7,1)
	ypT1	1	(7,1)
	ypT3	2	(14,3)
	ypT4a	4	(28,6)
	ypT4b	2	(14,3)
	ypTis	1	(7,1)
	pT1	1	(7,1)
	pT2	1	(7,1)
	pT3	1	(7,1)

A variação radiológica de envolvimento tumoral foi avaliada pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria. Pela metodologia de RECIST, a variação de resposta foi de redução de 100% a progressão de 56,7%. Média de redução de 20,82% (dp 35,12). O método de WHO apresentou variação de resposta de redução de 100% a progressão de 76,3%. Média de redução de 29,02% (dp 49,22). A Volumetria apresentou respostas de redução de 100% a progressão de 233,2%, média de redução de 26,59% (dp 75,58).

O resumo das respostas apresentadas pelos tumores nos métodos de RECIST, WHO e Volumetria são mostrados na tabela 21 e os detalhes referentes a cada resposta radiológica individualmente são listados na ANEXO E.

Tabela 21 – Resposta radiológica tumoral pós QI nos métodos de RECIST, WHO e Volumetria (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2014)

Método	Resposta	n	(%)
RECIST			
	Completa	1	(5,0)
	Parcial	5	(25,0)
	Estável	11	(55,0)
	Progressão	3	(15,0)
WHO			
	Completa	1	(5,3)
	Parcial	7	(36,8)
	Estável	8	(42,1)
	Progressão	3	(15,8)
Volume			
	Completa	1	(5,2)
	Parcial	12	(63,2)
	Estável	3	(15,8)
	Progressão	3	(15,8)

1.12 Associações

As associações entre variáveis clínicas e histopatológicas com variáveis de resposta radiológica pós QI pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria foram sumarizadas na tabela 22.

Tabela 22 – Associações entre variáveis clínicas, histopatológicas e com variáveis de resposta radiológica pós QI pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria

Variável	Categoria	RECIST			WHO			Volume		
		≥30%	<30%	p	≥50%	<50%	p	≥30%	<30%	p
Sexo	Masculino	6	12	NS	8	9	NS	12	5	NS
	Feminino	0	2		0	2		1	1	
Tabagismo	Presente	0	4	NS	0	4	NS	1	3	NS
	Ausente	6	19		8	7		12	3	
Etilismo	Presente	1	9	NS	4	5	NS	6	3	NS
	Ausente	5	5		4	6		7	3	
ECOG	0	0	2	NS	1	1	NS	2	0	NS
	1	6	12		7	10		11	6	
Epicentro	Não Maxila	1	4	NS	1	4	NS	1	4	0,017
	Maxila	5	10		7	7		12	2	
CEC	Não	0	6	NS	0	6	0,018	1	5	0,003
	Sim	6	8		8	5		12	1	
Grau	I e II	3	4	NS	5	2	NS	7	0	0,044
	III e IV	2	9		3	7		5	5	
T	3 e 4a	4	8	NS	5	6	NS	8	3	NS
	4b	2	6		3	5		5	3	
N	N0	6	11	NS	8	8	NS	13	3	0,021
	N+	0	3		0	3		0	3	
Dose efetiva de QI	Não	1	2	NS	1	1	NS	1	1	NS
	Sim	5	12		7	10		5	12	
Esquema Administração	Semanal	3	8	NS	4	6	NS	6	4	NS
	Pleno	3	6		4	5		7	2	

DISCUSSÃO

Esta coorte de pacientes permitiu analisar todos os casos submetidos a QI para câncer de seios paranasais de linhagem epitelial tratados no Hospital de Câncer de Barretos entre março de 2009 e outubro de 2014. Este tipo de estratégia de tratamento foi efetivamente introduzida na instituição a partir de agosto de 2010 após contato do autor com os detalhes do modelo de tratamento adotado pelo hospital MD Anderson. Um caso dentre os 20 foi tratado antes de 2010 e como atendeu aos critérios de seleção foi incluído neste estudo. Pacientes com algumas linhagens de sarcomas de seios paranasais como osteosarcomas e rhabdomiosarcomas também são submetidos a QI porém tratam-se de tumores de comportamento biológico diverso dos tumores epiteliais e não foram incluídos no estudo.

A maioria das séries mais antigas de QI para CSPFN utiliza a QIA como modalidade principal de indução.^{7, 11, 13, 15-20, 36-50} Todavia, os relatos de graves toxicidades, principalmente neurológicas e a dificuldade logística de administrar a QIA, apresentaram uma tendência de exploração da administração endovenosa de QI nas séries mais recentes. A QI endovenosa para CSPFN foi reportada em poucas séries com número de casos variando até 83 pacientes.^{7, 21-26, 51-57} Elas demonstram a raridade e variância histológica dos CSPFN, o que torna um estudo prospectivo e randomizado pouco factível. Séries de análise de QIA analisam até 75 pacientes,¹³ porém nem todas utilizam a via intrarterial de forma neoadjuvante. Este estudo apresenta uma amostra relativamente pequena de 20 pacientes em 5 anos, contudo expressiva quando comparada ao tempo de coleta da maioria dos trabalhos que analisam experiências de até 23 anos de tratamento com a estratégia de QI.²⁵

Atualmente o padrão de tratamento mundial dos tumores malignos de linhagem epitelial de seios paranasais e fossa nasal ainda é cirurgia seguida de radioterapia, associado ou não a quimioterapia. A utilização de quimioterapia antes do tratamento cirúrgico é encontrada em alguns estudos, mas os esquemas de tratamento apresentam grande variedade, principalmente nos estudos de regimes de administração intrarterial. De fato, a QIA já é utilizada desde a década de 70 a partir do primeiro artigo de Sato *et al.*¹¹ e muitas séries de casos de origem japonesa são encontradas.

Esta série procura avaliar isoladamente o papel da QI sobre a taxa de resposta dos CSPFN somente sob ação da indução, algo que nem sempre é possível determinar nos estudos que associam a radioterapia antes do tratamento cirúrgico.

Pode-se portanto destacar que as principais diferenças entre esta série e muitas presentes na literatura são a utilização de QI exclusiva por via endovenosa, o protocolo de QI baseado em taxanos e platina e a sequência preferencial de tratamento de quimioterapia seguido de cirurgia e radioterapia.

A idade média dos pacientes tratados neste estudo foi de 57,8 anos que se equipara com as maiores séries de tratamento geral de CSPFN como a de Dulguerov *et al.* que encontraram uma idade média de 56,7 anos em seus 220 casos analisados.² Isto não reflete necessariamente a idade média de tratamento convencional de todos os tumores de seios paranasais e fossa nasal em nossa instituição visto que raramente pacientes com idade maior que 75 anos são submetidos a QI.

Houve predominância nesta amostra de pacientes tabagistas sendo que 80% dos pacientes relataram uso regular de tabaco. Este fator, bem conhecido como fator de risco em câncer de outras topografias de cabeça e pescoço, também se relaciona com a presença de carcinoma epidermóide de seios paranasais e fossa nasal.^{58, 59} Já o consumo de álcool apresenta uma associação menor e estava presente nesta série em metade dos pacientes.

A indicação de QI no Hospital de Câncer de Barretos e demais serviços raramente é feita em pacientes com em pacientes com performance status superior a 2 na escala de ECOG e a predominância de pacientes com ECOG 1 revela a presença de tumores sintomáticos, característicos dos estádios avançados, porém sem comprometimento do estado geral do paciente.

Nesta série há o predomínio de tumores com epicentro em seio maxilar como na maioria das séries que avaliam QI em CSPFN mostradas na Tabela 23. As exceções são Licitra *et al.* que avaliam predominantemente adenocarcinomas de etmóide e fossa nasal²⁵ e Okano *et al.* com maioria de estesioneuoblastomas de fossa nasal.⁵⁷ O tumor de seio maxilar é o mais incidente entre os tumores de seios paranasais seguido pelos originados das células etmoidais.⁶⁰

Os critérios de seleção levaram a uma série com predominância de carcinomas epidermóides (70%) como na maioria das séries da literatura de QI CSPFN, sendo algumas exclusivamente desta histologia.^{7, 26, 54, 56} Esta histologia representa a mais comum originada

em seios paranasais.² Também foram incluídos 2 casos de carcinoma sarcomatóide, que se caracteriza por um tumor histologicamente bifásico com componentes de carcinoma epidermóide e fusocelular (sarcomatóide).⁶¹ Este tumor é considerado uma variante histológica do carcinoma epidermóide porém apresenta um comportamento biológico mais agressivo e usualmente uma menor resposta às terapias adjuvantes.⁶² Também foram incluídos 3 casos de carcinoma não ceratinizante que foram revisados e pela nomenclatura se encaixam na histologia de carcinomas indiferenciados sinonasais pela OMS. São neoplasias muito agressivas e pouco responsivas a quimioterapia diferentemente do carcinoma linfoepitelial de rinofaringe.⁶¹ Por último, um único caso de adenocarcinoma tipo não intestinal foi incluído e se refere a uma entidade de neoplasia, habitualmente de células etmoidais que são relacionadas a exposição ocupacional por pó de madeira,^{25, 53} contudo o caso analisado apresentava epicentro em maxila e não estava associado a exposição à madeira.

Este estudo se propôs avaliar a resposta de QI em tumores de estadios avançados, o que é observado em quase todas as séries da literatura listadas na Tabela 23. Houve predominância dos estadiamentos T4a (50%), definidos principalmente pelo critério de invasão do espaço orbitário. Casos muito avançados e irressecáveis foram incluídos neste estudo, sendo os principais critérios de irressecabilidade as invasões intracranianas intradurais, de rinofaringe e de clívus. Vale ressaltar que o estadiamento T4b não se associa obrigatoriamente com irressecabilidade. Este estadiamento estava presente em 7 pacientes e destes, os critérios que os definiram e ainda foram considerados ressecáveis foram a invasão de dura máter em 2 casos e invasão de V3 em outro caso.

Foram encontrados 15% dos pacientes com metástases linfonodais à apresentação. Esta taxa está compatível com a metanálise de Dulguerov *et al.* que encontraram 12% de metástases em pacientes submetidos a tratamento de câncer paranasais.²

Dados de exame clínico e anamnese são raramente relatados em séries de análises de tratamento de cânceres paranasais assim como a quantificação do acometimento de estruturas como a pele e palato. A exceção ocorre no artigo de Bjork-Eriksson *et al.* que descreve alguns achados clínicos e de exame físico antes e depois da QI, sem contudo quantificar estes achados por paciente.²⁴

Em nosso estudo, as anotações de prontuário nem sempre foram suficientes para a quantificação do acometimento cutâneo e mucoso dos tumores. Porém, grande parte dos

pacientes foi submetido a documentação fotográfica da face e palato e a combinação destas informações junto com os dados radiológicos permitiram analisar e quantificar o acometimento de pele de região malar e mucosa de palato duro.

O achado mais frequente foi o abaulamento da pele malar em 70% dos casos que incluiu todos os casos de ulceração da pele malar (40% dos casos). O abaulamento malar reflete a infiltração de no mínimo o subcutâneo desta região. Este é um achado que tem relevância no planejamento cirúrgico. Grandes extensões de ressecção de pele malar podem necessitar do uso de retalhos regionais ou reconstrução microcirúrgica se a cirurgia for realizada baseada na área de pele infiltrada pré QI.

O acometimento de palato duro foi avaliado quanto ao abaulamento de mucosa e ulceração. Do ponto de vista cirúrgico esta distinção entre os acometimentos não traz grandes diferenças pois a ressecção da mucosa do palato ocorre mesmo quando esta se encontra íntegra porém adjacente a uma área de abaulamento por infiltração óssea. Contudo a infiltração de mucosa pode ser reduzida pela QI e permitir uma ressecção mais econômica após a congelação de margens cirúrgicas e constatação de ausência tumoral.

Em relação a mobilidade ocular pré tratamento, 2 pacientes apresentavam mobilidade diminuída. Em um caso poderia corresponder a um efeito de massa tumoral comprimindo a periórbita associado a processo inflamatório local e em outro havia infiltração inequívoca de partes moles dentro da órbita e corresponderia a infiltração direta da musculatura extrínseca ocular.

Clinicamente, o déficit de par craniano mais provável de ser encontrado em infiltração de CSPFN é relacionado a segunda divisão do trigêmeo (V2) que se encontra próxima ao assoalho da órbita através do nervo infraorbitário e na fossa pterigopalatina, imediatamente atrás da parede posterior de seio maxilar. Este achado ocorreu em 4 pacientes seguido pelo déficit da terceira divisão do trigêmeo (V3) em 3 pacientes. O déficit de V3 pode ser explicado por uma extensa infiltração da lateral do tumor para o espaço mastigatório e fossa infratemporal.

A utilização deste protocolo de tratamento seguiu os moldes de QI utilizado na instituição para outros sítios de neoplasias da cabeça e pescoço como laringe, orofaringe e hipofaringe. O regime quimioterápico foi baseado em platina e taxano, porém com o planejamento de ressecção cirúrgica após a QI em todos os tumores que se apresentassem

ressecáveis. Contudo nem todos os pacientes necessariamente seguiram esta ordem de tratamento devido a natureza não controlada do estudo.

A QI em tumores avançados de cabeça e pescoço tem como esquema mais difundido de tratamento o baseado em docetaxel, cisplatina e 5-fluorouracil (TPF).⁶³ Contudo, este esquema está associado com altas taxas de toxicidade e pode ocasionar a não tolerância à quimioterapia concomitante a radioterapia.^{64,65} Somado a isto, em seu estudo retrospectivo, Caudell *et al.* avaliam o uso de TPF em tumores avançados de cabeça e pescoço em população de baixo poder econômico e concluem que 38,2% dos pacientes não concluem a concomitância com radioterapia e ainda apresentam 15,3% de mortalidade no tratamento de indução.⁶⁶ A proposta de utilização de um protocolo baseado em taxanos e platina (TP) apresenta o racional de diminuição de toxicidade e manutenção de alta taxa de resposta tumoral. Isto é demonstrado em estudo prospectivo desenvolvido em nosso departamento para tumores localmente avançados de cabeça e pescoço, que apresentou 93,3% de pacientes recebendo os 3 ciclos de QI, 86% dos pacientes tolerando a quimioterapia concomitante a radioterapia e 70% de respostas completas após fim do tratamento.²⁷ Outros autores também descrevem esquemas alternativos ao TPF que substituem a 5-FU por outra drogas ou a omitem.⁶⁷

Um resumo dos artigos sobre QI para CSPFN com detalhes de casuísticas, tratamento e taxas de reposta após QI pode ser visto na Tabela 23. Podemos observar nos tumores paranasais uma tendência nos regimes de QI que acompanhou as outras topografias de cabeça e pescoço onde nas séries mais antigas predominava o uso de platina associada a 5-FU, associados ou não a uma terceira droga e nas séries mais recentes, prevalece a incorporação de taxanos à platina substituindo ou adicionados ao 5-FU. Hanna *et al.* em sua série de 2011 utilizam regimes com combinações de taxanos e platina (TP) em 80% dos pacientes, sendo 30% do total tratados somente com as duas drogas.²⁶

No presente estudo, o regime predominante em 95% dos casos foi o baseado em TP com substituição de cisplatina por carboplatina em 4 casos (20%).

TABELA 23 – Séries de Casos de QI para CSPFN com detalhes de tratamento e taxa de resposta tumoral avaliados após QI

Autor	ano	n	T3 e T4 (%)	CEC (%)	Maxila (%)	Etmóide (%)	Regime	Esquema	Cirurgia (%)	Método	DE (%)	RP (%)	RC (%)	PD (%)
LoRusso ²¹	1988	16	100,0	75,0	68,7	18,7	PF, outros	QI-C-RDT	68,7	WHO	19,0	37,0	44,0	0,0
Bjork-Eriksson ²⁴	1992	12	75,0	66,6	50,0	8,3	PF	QI-RDT-C	100,0	WHO	18,2	72,7	0,0	9,0
Rosen ²³	1993	12	100,0	75,0	50,0	41,6	PF	QI-C-RDT	100,0	-	-	-	-	-
Roux ⁵²	1994	54	87,0	0,0	0,0	100,0	PF, outros	QI-C-RDT	100,0	Volume	63,0	22,0	15,0	0,0
Lee ²²	1999	19	100,0	84,2	58,0	26,3	PF	QI-C-RDT	84,0	-	-	57,8	26,3	-
Kim ⁵⁴	2000	34	100,0	100,0	100,0	0,0	PF(vinblastina)	QI-RDT	0,0	WHO	41,2	52,9	5,9	0,0
Licitra ²⁵	2003	49	77,5	22,4	4,0	96,0	PF	QI-C-RDT	86,0	WHO	-	35,0	8,0	-
Isobe ⁷	2005	39	93,0	100,0	100,0	0,0	PF(PEP)	QI-C-RDT	76,9	-	-	-	-	-
Hanna ²⁶	2011	46	100,0	100,0	67,0	20,0	TPF, TF, TP, TPI	QI-C-RDT, QI-RDT-C	52,0	-	9,0	67,0	0,0	24,0
Okano ⁵⁷	2012	13	100,0(T4b)	23,0	0,0	30,0	TPS	QI-RDT(p)	0,0	RECIST 1.0	53,0	30,0	7,0	7,0
Kreppel ⁵⁶	2012	53	94,3	100,0	100,0	0,0	P	QI-RDT-C	100,0	Patológico	-	-	-	-
Presente estudo	2015	20	100%	70	75%	15	TP	QI-C-RDT	70,0	WHO	42,1	36,8	5,3	15,8

Legenda: PF: platina e 5-FU, PEP: peplomicina, TPF: taxano, platina e 5-FU, TF: taxano e 5-FU, TP: taxano e platina, TPI: taxano, platina e ifosfamida, TPS: taxano, platina e S-1, CDDP: cisplatina, carbo: carboplatina, QI: quimioterapia de indução, C: cirurgia, RDT: radioterapia, RDT(p): radioterapia com prótons, DE: doença estável, RP: resposta parcial, RC: resposta completa, PD: progressão de doença, - : informação não detalhada na metodologia.

Kreppel *et al.* encontraram uma taxa significativamente maior de respostas completas com o uso de cisplatina comparado a carboplatina, contudo sem diferenças na sobrevida global.⁵⁶ No presente estudo, apenas 2 pacientes não receberam cisplatina, o que não permite concluir qualquer diferença de resposta tumoral entre carboplatina e cisplatina.

A programação de administração dos quimioterápicos não mostrou qualquer diferença de resposta radiológica entre o agendamento semanal ou pleno. Não foi encontrado na literatura diferenças de resposta entre os esquemas de administração de QI.

Houve administração de todos os quimioterápicos em dose efetiva na fase de indução em 85% dos casos. A toxicidade foi manejável e adequação de doses e substituição de cisplatina por carboplatina em casos de neurotoxicidade ou diminuição da função renal permitiu a execução de QI com boa tolerância ao regime. Nenhum caso de óbito pelo tratamento foi associado a toxicidade por quimioterapia. Entretanto, subnotificações de toxicidades menores, principalmente não hematológicas, são esperadas em estudos retrospectivos e nossos dados podem subestimar a presença de toxicidades como mucosite, náuseas e neuropatias. Estes resultados apresentam toxicidades compatíveis com as relatadas com outra séries de QI para CSPFN.^{23, 54}

O papel da quimioterapia da indução tem o racional de diminuir o volume tumoral e reduzir a morbidade do tratamento cirúrgico em tumores que principalmente coloquem em risco a órbita e necessitem abordagens craniofaciais. Maiores complicações como deiscências de retalhos e osteoradionecroses são esperadas nas cirurgias de resgate pós radioterapia, por isto a intenção do tratamento cirúrgico ser feito após a quimioterapia e antes da radioterapia. Contudo, esta sequência de tratamento ocorreu em 55% de todos os pacientes. O resgate cirúrgico após a radioterapia foi realizado em 15% dos pacientes e esta conduta foi devido a decisões individuais dos médicos que prestaram atendimento e não por irressecabilidade pré radioterapia. O restante não recebeu tratamento cirúrgico por irressecabilidade ou recusa de cirurgia. Vale ressaltar que nenhum paciente ressecável antes da QI se tornou irressecável após. Conforme mostrado na Tabela 23, há uma predominância na literatura em se realizar cirurgia antes da radioterapia,^{7, 21-23, 25, 26, 52} e as séries que não descrevem procedimentos cirúrgicos, analisam tumores irressecáveis tratados com QI e radioterapia.^{54, 57} De fato, a intenção de prescindir da cirurgia em tumores paranasais ainda está para ser almejada. Isto possivelmente, só ocorrerá após se verificar uma taxa

significativa de respostas completas após QI, o que ainda não foi descrito em nenhum estudo.

O tratamento cirúrgico ainda manteve-se complexo na maioria dos pacientes, necessitando em muitos casos de abordagens craniofaciais e reconstruções microcirúrgicas. Utilizou-se o princípio de fazer uma ressecção com margens baseadas no status tumoral após a QI para reduzir a morbidade do tratamento. Especificamente, este tópico não é citado nos artigos sobre QI endovenosa em tumores paranasais. Os estudos de QIA já citam cirurgias baseadas no tumor residual.^{49, 50} Todavia, a cirurgia baseada na margem original pré QI, não diminui a morbidade, enfraquece o objetivo da estratégia e perde a atratividade, visto que a realização de QI em CSPFN não apresenta impacto significativo de sobrevida.⁷

Não se observou uma redução nas abordagens craniofaciais com esta estratégia, pois as alterações radiológicas de acometimento de base de crânio permaneceram mesmo após resposta radiológica, notadamente destruições ósseas e alargamentos de forâmens por invasão perineural. O achado intraoperatório e a utilização de exame de congelações durante o ato cirúrgico para o estabelecimento de ausência de neoplasia residual ainda dita os limites de ressecção. A manutenção de abordagens craniofaciais clássicas após QI é citada por Licitra *et al.* em sua série composta principalmente por adenocarcinomas de etmoide.²⁵

Foi evidente a redução de ressecção de pele malar pós QI em 5 pacientes deste estudo, o que apresenta um nítido impacto de redução de morbidade estética desta estratégia. Já a redução de ressecção de palato ocorreu em 2 pacientes. Contudo, esta redução só apresentou real vantagem de morbidade em um paciente onde foi possível o fechamento primário do palato.

O tratamento cirúrgico da órbita é o tópico de maior impacto com a estratégia de indução. O alto índice de 78,5% de preservação de órbitas em pacientes operados onde apenas 3 casos (15%) desta série não apresentavam qualquer indício radiológico de invasão de órbita à avaliação inicial é um forte indício de êxito desta estratégia em reduzir o acometimento orbitário. Contudo, não é possível precisar quantos pacientes de fato tiveram suas órbitas salvas por esta estratégia, visto que a exploração intraoperatória da gordura orbitária não é passível de ser comparada antes e depois da indução. Papadimitrakopoulou *et al.* alcançaram uma taxa de preservação de órbita de 88% com quimioterapia intrarterial em tumores avançados porém incluindo os pacientes que não foram submetidos a cirurgia.¹⁸ Dos pacientes que foram submetidos a cirurgia, houve exenteração em dois pacientes

portadores de carcinoma sarcomatóide que não apresentaram qualquer resposta terapêutica a QI. A falta de resposta a indução nesta histologia muito agressiva, levou a exenteração de princípio, sendo que um caso já havia perdido a função do olho em risco. Realizar o sacrifício da órbita sem a constatação histológica de invasão tumoral além da periórbita pode ser questionável em situações onde não há uma inequívoca demonstração radiológica de invasão. Todavia, esta decisão pode ter sido influenciada pela prévia demonstração de falta de resposta a indução que indica um comportamento biológico menos responsivo a adjuvância, induzindo a uma maior radicalidade cirúrgica.

Em um paciente foi observado uma inquestionável invasão intraconal da órbita à avaliação radiológica inicial e apresentou resposta expressiva de redução tumoral notadamente na órbita após QI. Este paciente apresentou biópsias de congelações intraoperatórias que permitiram a preservação da órbita e o mesmo evoluiu sem recidiva local após 2 anos de seguimento. Este caso e outros exemplos de redução de acometimento orbitário pós QI onde foi possível realizar preservação cirúrgica da órbita são vistos nas figuras 10, 11 e 12.

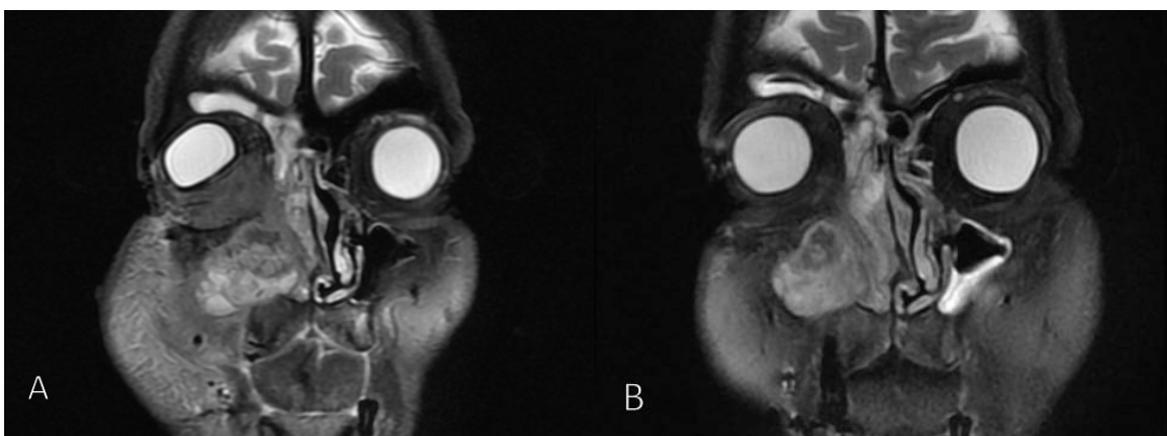


Figura 10 – Caso 10. Imagem de acometimento de órbita à RM A) antes de QI, B) Após QI

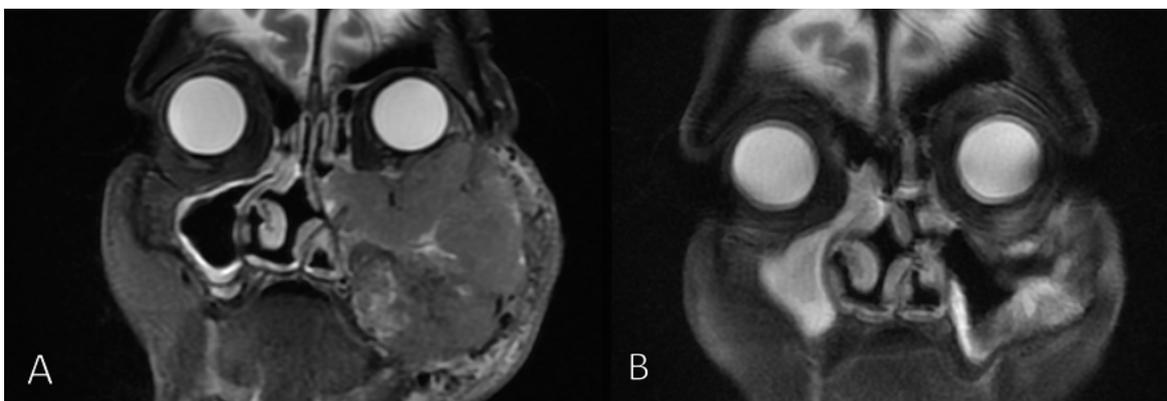


Figura 11 - Caso 4. Imagem de acometimento de órbita à RM A) antes de QI, B) Após QI

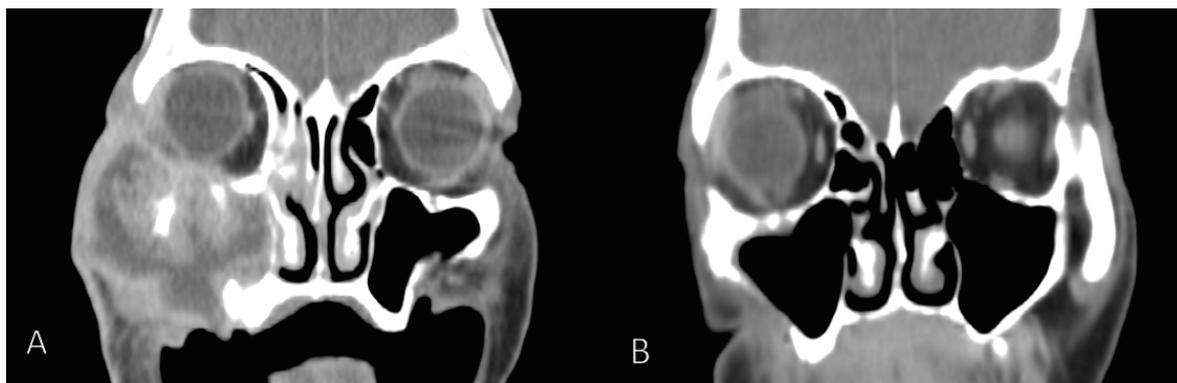


Figura 12 – Caso 5. Imagem de acometimento de órbita à CT A) antes de QI, B) Após QI

Quanto as complicações pós operatórias, ocorreram duas mortes (14%) no período perioperatório, sendo um acidente vascular isquêmico e outro por sepsis por meningite após a perda de retalho microcirúrgico para reconstrução craniofacial. Esta mortalidade não sugere relação com o tratamento de QI e devem ser explicada como complicações cirúrgicas maiores isoladamente. Uma mortalidade de 4,7% é reportada numa série multicêntrica de ressecções craniofaciais.⁶⁸

A maioria dos pacientes (71,4%) apresentou alguma complicação cirúrgica tardia relacionada com a função do globo ocular, destacando-se a epífora e ectrópio como as mais frequentes. Stern *et al.* descrevem uma taxa de apenas 17% de olhos funcionais após maxilectomia com ressecção de assoalho de órbita, entretanto, Imola *et al.* encontraram uma taxa de 54% na mesma situação.^{69, 70} Apesar destas complicações citadas serem indesejadas, são consideradas menos incapacitantes que a distopia ocular inferior e hipotropia e conseqüentemente possível diplopia. Estas últimas ocorreram em pacientes que inicialmente tiveram o assoalho de órbita reconstruídos com fixações semirrígidas e passaram a ser evitadas a partir do momento que foi incorporada a técnica de Cordeiro em nossa instituição, que utiliza enxerto ósseo de crista ilíaca recoberto por retalho vascularizado.⁷¹

A avaliação do produto de ressecção dos tumores primários pós QI revelou um paciente (5%) com ausência de neoplasia e outro com 2 focos microscópicos de carcinoma *in situ*. A taxa de respostas patológicas completas de nosso estudo foi inferior a única série que analisa isoladamente a taxa de resposta patológica pós QI que reporta 14% de respostas patológicas completas em sua série de 22 casos de adenocarcinoma de etmóide.⁵³ Apenas outras duas taxas de respostas patológicas completas foram encontradas na literatura, contudo, avaliadas após ressecção com tratamento de radioquimioterapia pré operatória

onde Krepell *et al.* e Bjork-Eriksson *et al.* obtiveram respectivamente 21% e 66,6% de respostas completas patológicas.^{24, 56}

Foi encontrada uma taxa de *downstage* patológico de 35% nos pacientes submetidos a cirurgia. Não foram encontradas na literatura avaliações do estadiamento patológico após o tratamento de QI isoladamente em CSPFN.

A taxa de margens patológicas comprometidas pós cirúrgicas em nosso estudo foi 28,6% com focos microscópicos de tumor. Esta alta taxa pode ser explicada pela frequente fragmentação do tumor ressecado em abordagens craniofaciais que por vezes dificulta o patologista de avaliar nitidamente os limites da lesão ressecada. Ganly *et al.* reportam uma taxa de 15,6% de margens positivas pós ressecções craniofaciais. Em 4 dos 14 pacientes submetidos a cirurgia foram encontrados mais de um foco de neoplasia residual mas em apenas um destes a margem foi considerada comprometida.

O tratamento radioterápico foi considerado efetivo em 66,6% dos pacientes tratados nesta série. Esta taxa foi considerada insatisfatória em comparação à de 80% reportada por Cooper *et al.* em seu estudo de radioquimioterapia pós operatória em câncer avançado de cabeça e pescoço.⁷² O principal motivo que levou a um tratamento considerado não efetivo foi o tempo prolongado de administração maior que 60 dias. Apenas 2 pacientes tiveram seu curso de radioterapia interrompido por relato de toxicidade como mucosite e radiodermite. Somente 3 dos 5 pacientes com radioterapia não efetiva receberam quimioterapia concomitante. Contudo, em nosso estudo o tempo mediano de administração de radioterapia foi de 51 dias, equiparável ao tempo encontrado no *trial* multicêntrico TAX324.⁷³

A quimioterapia concomitante a radioterapia foi administrada em dose efetiva em 75% dos pacientes dos 10 pacientes que receberam terapia concomitante. Esta taxa foi considerada adequada quando comparada aos 70% relatada no *trial* RTOG 91-11 de quimioradioterapia concomitante pós QI em câncer avançado de laringe.⁷⁴ Dos pacientes que receberam concomitância, a taxa de toxicidade de 50% com eventos grau superior a 2 permitiu o manejo da toxicidade sem apresentar diminuição da efetividade da terapia concomitante.

A análise mais aprofundada deste estudo ocorre em relação aos detalhes radiológicos dos tumores. Como todas as avaliações radiológicas foram feitas pelo autor pode ter havido

algum viés na avaliação tumoral. Todos os casos foram submetidos a tratamento cirúrgico pelo autor e informações cirúrgicas e patológicas podem ter influenciado a delimitação da neoplasia principalmente após a QI. Contudo, todos os laudos radiológicos elaborados para estes pacientes na rotina foram consultados e houve a tendência em considerar o acometimento tumoral mais extenso em áreas de invasão duvidosa.

Os exames de TC e RM são complementares nas avaliações de tumores paranasais e são solicitados preferencialmente em conjunto para todos os pacientes. A TC propicia uma melhor avaliação da invasão óssea e planejamento cirúrgico de osteotomias enquanto que a ressonância é superior na distinção entre acometimento tumoral e secreção paranasal e permite avaliar melhor a invasão perineural e de dura-máter. Entretanto, nem todos os pacientes foram avaliados por ambos os métodos. A TC foi mais frequentemente solicitada que a RM tanto antes quanto depois da QI.

Os pacientes foram avaliados por 3 métodos de quantificação de resposta radiológica: RECIST, WHO e volumetria. Embora o objetivo principal deste estudo não seja fazer uma avaliação de qual é a melhor metodologia, esperava-se resultados diferentes de resposta pelos 3 métodos.

O RECIST 1.0 foi publicado originalmente em 2000 e estabeleceu diversas regras para avaliação de resposta para tumores sólidos em geral incluindo o mínimo tamanho de lesões mensuráveis, o número de lesões a ser acompanhadas e o estabelecimento de medidas unidimensionais dos tumores.⁷⁵ É a metodologia mais difundida e se tornou o padrão de avaliação de resposta radiológica em ensaios clínicos e tem a atratividade da facilidade de mensuração por apenas um diâmetro, o que viabiliza ser empregado na rotina dos radiologistas. Uma atualização de 2009 definiu o RECIST 1.1, incorporando novas regras como a mensuração de linfonodos patológicos e maiores esclarecimentos sobre progressão de doença entre outras modificações.³⁰

O método de WHO foi estabelecido em 1979 em uma iniciativa de colaboração internacional da Organização Mundial da Saúde e utiliza a mensuração tumoral por dois diâmetros perpendiculares.³¹ Historicamente, esta foi a primeira sistematização de mensuração tumoral, assim como definiu diversos parâmetros relacionados ao tratamento oncológico. Contudo, caiu em desuso sendo substituído pelo RECIST, mas os artigos que avaliam resposta tumoral pós QI em CSPFN utilizam mais frequentemente este método, o que justifica a utilização do mesmo na comparação de resultados.

A volumetria é o método que avalia de forma mais precisa a variação da dimensão dos tumores porque delimita exatamente o formato tumoral nos cortes radiológicos de CT ou RM. Esta característica é de particular interesse em tumores que apresentam um crescimento irregular, normalmente delimitados por barreiras anatômicas que contêm o avanço tumoral. De fato os tumores paranasais apresentam duas poderosas barreiras ao crescimento: a órbita e as meninges. Os tumores habitualmente invadem estas estruturas em estádios muito avançados. Antes disto, respeitam estas barreiras e apresentam um crescimento não regularmente centrífugo de seu epicentro, levando a formatos geométricos tridimensionais que podem não ser adequadamente medidos por uma avaliação unidimensional. Como desvantagem o método de volumetria é laborioso e dificilmente pode ser incorporado na rotina radiológica diária.

O questionamento de que o RECIST pode não ser um método adequado para avaliar resposta ao tratamento em diversas situações é feito por alguns autores.^{76, 77} Patil *et al.* questionam o uso do RECIST como único método de avaliação de resposta a QI em tumores de diferentes localizações de cabeça e pescoço exatamente pelo crescimento não uniforme do tumor, que nesta região é limitado por barreiras naturais dificultando a determinação de respostas parciais.⁷⁸ Prasad *et al.* concluíram que as medidas de volumetria fornecem diferentes resultados de resposta terapêuticas comparando com as técnicas unidimensional ou bidimensional em uma considerável proporção de pacientes com metástases hepáticas de câncer de mama.⁷⁹ Outro aspecto de relevância particular nos tumores de seios paranasais ocorre quando há destruição óssea tumoral e ocorre resposta significativa à quimioterapia. Nesta situação as alterações ósseas persistem na avaliação de tratamento, dificultando a distinção entre alterações residuais e persistência tumoral. Aspecto semelhante é levantado por Costelloe *et al.* na avaliação pelo RECIST de metástases ósseas, que levaram o MD Anderson a sugerir uma alternativa ao RECIST em tais situações.⁸⁰

Portanto, apesar da praticidade proporcionada pelo método de RECIST, a avaliação volumétrica de resposta tumoral vem ganhando força na literatura, particularmente em situações específicas onde a determinação entre resposta parcial pode ser subestimada pelo método de RECIST e o volume tumoral apresenta-se como preditor de prognóstico tão importante como o estadiamento tumoral em terapêuticas não cirúrgicas.⁸¹

Neste estudo, os 3 métodos de avaliação de resposta apresentam concordância na presença de respostas completas e progressão de doença. A discordância ocorre quanto às respostas parciais e doença estável.

A avaliação de resposta após QI em CSPFN muitas vezes não é claramente detalhada na literatura. Há o predomínio de avaliação pelo método de WHO nas séries mais antigas^{21, 24, 25, 54}. Contudo, Okano *et al.* já utilizam em sua série de 2012, a metodologia do RECIST 1,0.⁵⁷ Porém, outras séries se limitam a descrever o tipo de resposta tumoral sem contudo explicitar a metodologia.^{7, 22, 23, 26}

Nos artigos de QIA, a metodologia de WHO também foi a mais encontrada.^{18, 50} Porém diversas séries não quantificam a taxa de resposta isoladamente à QI pois incluem associação com radioterapia.^{7, 13, 16, 17, 19, 20, 48, 49} Outras analisam apenas resultados oncológicos de sobrevivência.^{39, 44, 45}

Em nosso estudo, a taxa de respostas parciais radiológicas pelo método de RECIST é inferior a observada pela metodologia de WHO, que por sua vez é menor que a análise de resposta volumétrica utilizando como limite de corte reduções maiores ou igual a 30%.

Não há uma metodologia padronizada de avaliação de resposta tumoral por volumetria. Contudo, a análise volumétrica permite maior objetividade na avaliação de extensão tumoral pois delimita em cada corte axial de TC ou RM as áreas de interesse denominadas ROI e o volume é gerado por software numa reconstrução tridimensional. A variação pode ocorrer nos limites de corte de resposta para consideração de doença estável, resposta parcial e progressão de doença. Foi convencionado neste estudo que diminuições tumorais menores que 30% ou aumento menores que 20% seriam considerados como doença estável. Esta correlação se equipara com o RECIST 1.1 em termos de limites de cortes porém não apresenta-se consagrada pelos estudos que avaliam volumetria. Hou *et al.* concluem em seu estudo comparativo sobre volume e RECIST em tumores de cabeça e pescoço que reduções de 25% no volume apresentam significância clínica e estão relacionadas com diminuições muito pequenas dos diâmetros do RECIST.⁸² Já Lee *et al.* encontraram um significativo maior controle locoregional em cânceres de orofaringe em 3 anos nos paciente que apresentaram redução volumétrica tumoral maior que 35% após 15 sessões de aplicações de radioterapia durante o tratamento quimiorradioterápico.⁸³ Por último, Dietz *et al.*, correlacionaram variações de volume maiores que 30% em QI de tumores de laringe e hipofaringe como maiores respondedores as avaliações endoscópicas e

com PET-SCAN.⁸⁴ De fato, reduções tumorais de 30% em volume já apresentaram significância clínica em nossa série, principalmente em relação ao acometimento de órbita e nem sempre estavam correlacionadas com respostas parciais pelo método de RECIST como pode ser ilustrado na Figura 10.

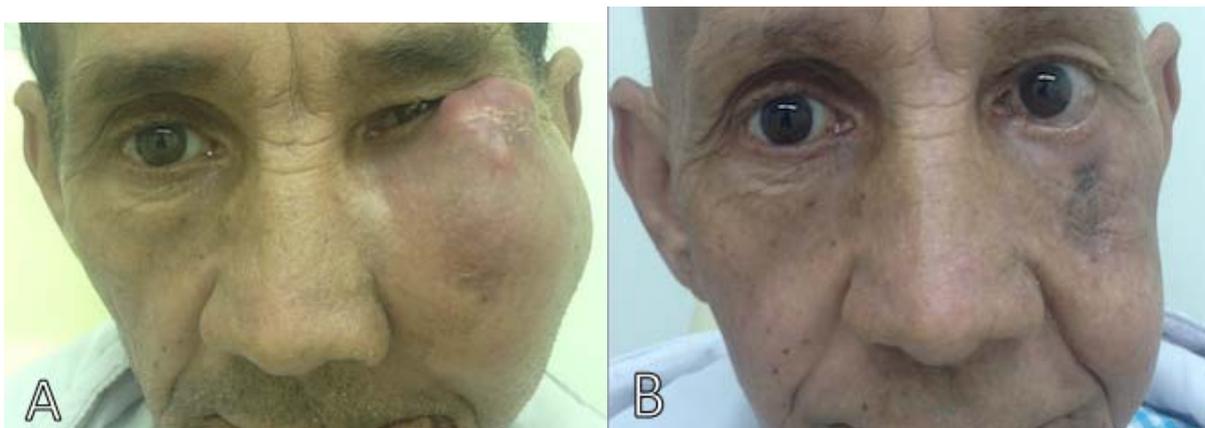


Figura 13 - Caso 19. CEC de maxila considerado doença estável pelo RECIST e resposta parcial pela Volumetria. A) antes de QI, B) após QI

Susuki *et al.* faz uma correlação matemática entre alterações nas mensurações tumorais unidimensionais, bidimensionais e tridimensionais conforme é mostrado na Figura 11.⁸⁵ Contudo, esta equiparação é questionável em tumores paranasais, pois assume que apresentam uma forma esférica. Isto não é encontrado nas neoplasias de seios da face que respeitam barreiras de crescimento como a órbita e as meninges e assumem formatos tridimensionais irregulares. Portanto, as comparações de resposta com a literatura devem ser realizadas com metodologias semelhantes e em estudos de QI sistêmica as taxas de resposta são mostradas na Tabela 23.

Quando comparada pelo método de RECIST, esta série apresenta taxas semelhantes de resposta comparadas ao trabalho de Okano *et al.*. Taxas de doença estável, resposta parcial e completa respectivamente de 53%, 30% e 7% são equiparáveis ao presente estudo com 55%, 25% e 5%. Contudo uma taxa de progressão de doença de 15% em nosso estudo é maior quando comparada a 7% do estudo japonês.⁵⁷

Result of Treatment	Change in Maximum Diameter (%)	Change in 2D Product (%)	Change in Volume (%)
Tumor shows response	-30	-50	-65
Disease progression	... +20 [†]	+25* ...	+40* +73 [†]

Source.—References 6 and 7.
 Note.—Maximum diameter = $2r$, 2D product = $(2r)^2$, volume = $\frac{4}{3}\pi r^3$.
 *A 25% increase in the 2D product, as measured with the WHO criteria, corresponds to a 40% increase in volume.
 †A 20% increase in the maximum diameter, as measured with RECIST, corresponds to a completely different change in volume (73%).

Figura 14 – Correlação matemática entre variações de resposta tumoral pelos métodos unidimensional, bidimensional e tridimensional. Fonte: Susuki *et al.*⁸⁵

Pelo método de WHO, nosso estudo apresentou taxas de respostas parciais e completas semelhantes ao de Licitra *et al.*, respectivamente de 36,8% e 5,3%. Contudo, Licitra analisou em sua série casos predominantemente de adenocarcinoma de células etmoidais.²⁵ Já a comparação com o estudo de Kim *et al.*, taxas de resposta completa e doença estável são equiparáveis, porém o trabalho coreano mostra uma taxa de resposta parcial maior com valor de 52,9%.⁵⁴ A comparação com a série de LoRusso *et al.*, mostrou uma taxa semelhante de resposta parcial mas substancialmente inferior de respostas completas, que chegou a 44% no estudo pioneiro em QI sistêmica da Wayne State School of Medicine.²¹ Apenas o estudo de Bjork-Eriksson *et al.* mostrou uma taxa bastante superior de resposta parcial de 72,7% em sua série prospectiva de 12 casos.

Quanto a comparação de Volumetria, apenas o artigo de Roux *et al.* faz menção a redução de volume com limites de corte de resposta semelhantes ao WHO. Contudo, este trabalho de 1994, não cita em sua metodologia qualquer detalhe da mensuração

volumétrica e pelo contexto da época é mais provável que o método de WHO tenha sido utilizado para avaliar adenocarcinomas de etmoide pós QI.⁵² Obtiveram taxa de resposta parcial de 22%, resposta completa de 15% e doença estável de 63%. Em nosso estudo obtivemos pelo método volumétrico taxa de resposta global de 68,4%, sendo 5,2% completas e 63,2% parciais. Entretanto, a comparação com o estudo de Roux *et al.* não é possível devido aos diferentes limites de corte de resposta.

A taxa de resposta global de Volumetria do presente estudo demonstra claramente a sensibilidade dos CSPFN a QI. A análise volumétrica demonstrou que este método pode ser mais sensível para demonstrar respostas tumorais mais discretas e que já apresentem significância clínica na diminuição da morbidade cirúrgica. De fato, pequenas reduções de volume tumoral na região do espaço orbitário podem ser suficientes para encorajar uma tentativa de poupar a exenteração de uma órbita que ainda se apresente funcional. Entretanto, somente uma comparação com o desfecho de recidiva local a longo prazo pode garantir uma maior confiança no real valor de corte que deve ser adotado para esta medida.

Em análise univariada, nossos resultados evidenciaram uma melhor resposta radiológica apenas quando foi utilizada o método de Volumetria, o que pode sugerir uma melhor sensibilidade deste método para mensuração de resposta em relação ao RECIST e WHO. Os grupos que apresentaram respostas significativamente melhores foram os tumores com epicentro em maxila comparado às demais topografias, histologia de CEC, graus de diferenciação I e II e ausências de metástases linfonodais. Sexo, presença de tabagismo, etilismo, ECOG, estadiamento T não mostraram diferença na resposta. A presença de tratamento completo de QI ou esquema de administração também não influenciaram na resposta.

Este estudo apresenta um curto tempo mediano de seguimento de 19,5 meses e não permitiu uma análise de sobrevida global ou doença específica. Contudo, algumas séries correlacionam a taxa de resposta a QI com uma melhor sobrevida. Hanna *et al.* demonstraram que os pacientes que tiveram resposta parcial ou doença estável apresentaram uma sobrevida global superior de 77% em 2 anos quando comparados a 36% de sobrevida dos que apresentaram progressão de doença durante a QI.²⁶ Krepell *et al.* também encontraram uma melhor sobrevida global nos pacientes que apresentaram resposta completa a quimiorradioterapia de indução.⁵⁶ Licitra *et al.* obtiveram taxa de 100% de sobrevida global e livre de doença em 3 anos nos pacientes que apresentaram resposta

patológica completa.²⁵ Portanto, a resposta dos CSPFN a QI parece ser um importante fator prognóstico de sobrevida e todo esforço deve ser realizado para identificar previamente os pacientes que apresentem sensibilidade a QI.

Na presente série apenas 2 pacientes (10%) apresentaram recidiva local após o término do tratamento, sendo uma na base do crânio e outro no ápice da órbita preservada pós tratamento quimioradioterápico que foram consideradas irressecáveis. Quando associado à persistência de doença pós tratamento, foi encontrada falha local de 40%, incluindo os casos irressecáveis antes da QI. Devido ao curto seguimento desta série, estes dados não podem ser comparados com o da literatura.

Como principais limitações desta série destacam-se o desenho retrospectivo do estudo, o número reduzido de pacientes e o curto tempo de seguimento dos pacientes. A falta de um desfecho de evolução a longo prazo não permite concluir o melhor método de avaliação de resposta em relação a sobrevida. Devido a natureza não controlada do estudo, alguns pacientes receberam radioterapia antes do tratamento cirúrgico a critério do médico que acompanhava o paciente. O momento da indicação de cirurgia, se antes ou depois da radioterapia, é um tópico que ainda precisa ser melhor elucidado. A ausência de um grupo controle também não permite quantificar claramente a redução da morbidade cirúrgica, especialmente em relação ao sacrifício da órbita.

Como futuras perspectivas, a incorporação de avaliação de resposta radiológica com PET-CT pode auxiliar a diferenciar alterações anatômicas residuais pós tratamento com QI permitindo reduzir ainda mais a morbidade do tratamento cirúrgico. Após um número mais significativo de pacientes e maior tempo de seguimento, talvez seja possível determinar um limite de corte de resposta que permita se optar por um tratamento não cirúrgico aos bons respondedores a QI.

CONCLUSÃO

O protocolo de TP de QI endovenosa para estádios avançados de CSPFN apresentou boa tolerância e toxicidade manejável.

Melhores taxas de resposta à QI foram encontradas em neoplasias com epicentro em seio maxilar, histologia de carcinoma epidermóide, ausência de metástases linfonodais e graus de diferenciação I e II.

Dos tumores que se apresentaram sensíveis a QI, houve benefício de redução de morbidade cirúrgica notadamente na abordagem da órbita, ressecção de pele malar e em menor grau na ressecção do palato. Não houve redução do acometimento da base do crânio ou redução das abordagens craniofaciais com esta estratégia.

Foi observado uma baixa taxa de respostas patológicas completas após QI mas clinicamente houve significativa redução de acometimento tumoral da pele da face nos pacientes com este acometimento prévio a QI.

A avaliação de resposta pelo método de Volumetria mostrou-se mais sensível em detectar reduções tumorais com significado clínico e deve ser considerada como método de avaliação nos CSPFN.

A utilização de QI CSPFN deve ser considerada como opção terapêutica para casos selecionados com o intuito de reduzir a morbidade cirúrgica do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Robbins KT, Ferlito A, Silver CE, Takes RP, Strojan P, Snyderman CH, et al. *Contemporary management of sinonasal cancer*. **Head & neck**. 2011;33(9):1352-65.
2. Dulguerov P, Jacobsen MS, Allal AS, Lehmann W, Calcaterra T. *Nasal and paranasal sinus carcinoma: are we making progress? A series of 220 patients and a systematic review*. **Cancer**. 2001;92(12):3012-29.
3. Perry C, Levine PA, Williamson BR, Cantrell RW. *Preservation of the eye in paranasal sinus cancer surgery*. **Archives of otolaryngology--head & neck surgery**. 1988;114(6):632-4.
4. Suarez C, Ferlito A, Lund VJ, Silver CE, Fagan JJ, Rodrigo JP, et al. *Management of the orbit in malignant sinonasal tumors*. **Head & neck**. 2008;30(2):242-50.
5. Larson DL, Christ JE, Jesse RH. *Preservation of the orbital contents in cancer of the maxillary sinus*. **Archives of otolaryngology**. 1982;108(6):370-2.
6. Hanna EY, DeMonte F. *Comprehensive management of skull base tumors*. **New York: Informa Healthcare**; 2009. xi, 631 p. p.
7. Isobe K, Uno T, Hanazawa T, Kawakami H, Yamamoto S, Suzuki H, et al. *Preoperative chemotherapy and radiation therapy for squamous cell carcinoma of the maxillary sinus*. **Jpn J Clin Oncol**. 2005;35(11):633-8.
8. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A, et al. *Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (# 9501)*. **Head & neck**. 2005;27(10):843-50.
9. Bernier J, Dommenege C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefebvre JL, Greiner RH, et al. *Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer*. **The New England journal of medicine**. 2004;350(19):1945-52.
10. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. **The New England journal of medicine**. 2004;350(19):1937-44.
11. Sato Y, Morita M, Takahashi HO, Watanabe N, Kirikae I. *Combined surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy in carcinoma of the paranasal sinuses*. **Cancer**. 1970;25(3):571-9.
12. Itami J, Uno T, Aruga M, Ode S. *Squamous cell carcinoma of the maxillary sinus treated with radiation therapy and conservative surgery*. **Cancer**. 1998;82(1):104-7.

13. Nishino H, Miyata M, Morita M, Ishikawa K, Kanazawa T, Ichimura K. *Combined therapy with conservative surgery, radiotherapy, and regional chemotherapy for maxillary sinus carcinoma.* **Cancer.** 2000;89(9):1925-32.
14. Sakai S, Mori N, Miyaguchi M, Itoh M. *Combined therapy for maxillary sinus carcinoma with special reference to extensive Denker's operation.* **Auris Nasus Larynx.** 1991;18(4):367-75.
15. Sakata K, Aoki Y, Karasawa K, Nakagawa K, Hasezawa K, Muta N, et al. *Analysis of the results of combined therapy for maxillary carcinoma.* **Cancer.** 1993;71(9):2715-22.
16. Yoshimura R, Shibuya H, Ogura I, Miura M, Amagasa T, Enomoto S, et al. *Trimodal combination therapy for maxillary sinus carcinoma.* **International journal of radiation oncology, biology, physics.** 2002;53(3):656-63.
17. Homma A, Oridate N, Suzuki F, Taki S, Asano T, Yoshida D, et al. *Superselective high-dose cisplatin infusion with concomitant radiotherapy in patients with advanced cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses: a single institution experience.* **Cancer.** 2009;115(20):4705-14.
18. Papadimitrakopoulou VA, Ginsberg LE, Garden AS, Kies MS, Glisson BS, Diaz EM, Jr., et al. *Intraarterial cisplatin with intravenous paclitaxel and ifosfamide as an organ-preservation approach in patients with paranasal sinus carcinoma.* **Cancer.** 2003;98(10):2214-23.
19. Madison Michael L, 2nd, Sorenson JM, Samant S, Robertson JH. *The treatment of advanced sinonasal malignancies with pre-operative intra-arterial cisplatin and concurrent radiation.* **Journal of neuro-oncology.** 2005;72(1):67-75.
20. Samant S, Robbins KT, Vang M, Wan J, Robertson J. *Intra-arterial cisplatin and concomitant radiation therapy followed by surgery for advanced paranasal sinus cancer.* **Archives of otolaryngology--head & neck surgery.** 2004;130(8):948-55.
21. LoRusso P, Tapazoglou E, Kish JA, Ensley JF, Cummings G, Kelly J, et al. *Chemotherapy for paranasal sinus carcinoma. A 10-year experience at Wayne State University.* **Cancer.** 1988;62(1):1-5.
22. Lee MM, Vokes EE, Rosen A, Witt ME, Weichselbaum RR, Haraf DJ. *Multimodality therapy in advanced paranasal sinus carcinoma: superior long-term results.* **Cancer J Sci Am.** 1999;5(4):219-23.
23. Rosen A, Vokes EE, Scher N, Haraf D, Weichselbaum RR, Panje WR. *Locoregionally advanced paranasal sinus carcinoma. Favorable survival with multimodality therapy.* **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 1993;119(7):743-6.
24. Bjork-Eriksson T, Mercke C, Petruson B, Ekholm S. *Potential impact on tumor control and organ preservation with cisplatin and 5-fluorouracil for patients with advanced tumors of the paranasal sinuses and nasal fossa. A prospective pilot study.* **Cancer.** 1992;70(11):2615-20.

25. Licitra L, Locati LD, Cavina R, Garassino I, Mattavelli F, Pizzi N, et al. *Primary chemotherapy followed by anterior craniofacial resection and radiotherapy for paranasal cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO.* 2003;14(3):367-72.
26. Hanna EY, Cardenas AD, DeMonte F, Roberts D, Kupferman M, Weber R, et al. *Induction chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the paranasal sinuses. Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;137(1):78-81.
27. de Souza Viana L, de Aguiar Silva FC, Dos Anjos Jacome AA, Maia DC, de Mattos MD, Jacinto AA, et al. *Efficacy and safety of a cisplatin and paclitaxel (TP) induction regimen followed by chemoradiotherapy for patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LAHNSCC). Head Neck.* 2015.
28. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual.* 7th ed. **New York: Springer;** 2010. xiv, 648 p. p.
29. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. *Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47.
31. World Health Organization. *WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva Albany, N.Y.: World Health Organization ; sold by WHO Publications Centre USA;* 1979. 45 p. p.
32. Go RS, Adjei AA. *Review of the comparative pharmacology and clinical activity of cisplatin and carboplatin. J Clin Oncol.* 1999;17(1):409-22.
33. Lokich J, Anderson N. *Carboplatin versus cisplatin in solid tumors: an analysis of the literature. Ann Oncol.* 1998;9(1):13-21.
34. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C. *Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. N Engl J Med.* 1995;332(14):901-6.
35. Health UDo, Services H. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE). Version;* 2009.
36. Sakai S, Hohki A, Fuchihata H, Tanaka Y. *Multidisciplinary treatment of maxillary sinus carcinoma. Cancer.* 1983;52(8):1360-4.
37. Inuyama Y, Fujii M, Tnaka J, Takaoka T, Hosoda H, Kohno N. *[Cancer of the maxillary antrum--a new multidisciplinary treatment containing neo-adjuvant chemotherapy]. Gan To Kagaku Ryoho.* 1984;11(6):1165-73.

38. Morita M, Miyata M. [Treatment of maxillary cancer]. **Gan No Rinsho**. 1984;30(6 Suppl):665-9.
39. Shibuya H, Horiuchi J, Suzuki S, Shioda S, Enomoto S. *Maxillary sinus carcinoma: result of radiation therapy*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1984;10(7):1021-6.
40. Inuyama Y, Fujii M, Tanaka J, Takaoka T, Hosoda H, Kohno N, et al. *Neoadjuvant chemotherapy in maxillary sinus carcinoma with cisplatin and peplomycin intraarterial infusion*. **Auris Nasus Larynx**. 1985;12 Suppl 2:S249-54.
41. Shibuya H, Takagi M, Horiuchi J, Suzuki S. *Clinicopathological study of maxillary sinus carcinoma*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 1985;11(9):1709-12.
42. Matsuura S, Makino S, Satake B, Shimizu R. [An evaluation of the multidisciplinary treatment of carcinoma of the maxillary antrum in head and neck surgery]. **Gan No Rinsho**. 1986;32(13):1737-41.
43. Tsujii H, Kamada T, Arimoto T, Mizoe J, Shirato H, Matsuoka Y, et al. *The role of radiotherapy in the management of maxillary sinus carcinoma*. **Cancer**. 1986;57(12):2261-6.
44. Konno A, Hanazawa S, Okamoto Y, Shimada K, Terada N, Togawa K, et al. [Multidisciplinary treatment of maxillary cancer]. **Gan To Kagaku Ryoho**. 1987;14(6 Pt 1):1772-80.
45. Inuyama Y, Kawaura M, Toji M, Tanaka K, Ookuma A, Kawasaki K. [Intra-arterial chemotherapy of maxillary sinus carcinoma]. **Gan To Kagaku Ryoho**. 1989;16(8 Pt 2):2688-91.
46. Lee YY, Dimery IW, Van Tassel P, De Pena C, Blacklock JB, Goepfert H. *Superselective intra-arterial chemotherapy of advanced paranasal sinus tumors*. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 1989;115(4):503-11.
47. Papadimitrakopoulou VA, Hong WK. *Combined-modality therapy in paranasal sinus cancer*. **The cancer journal from Scientific American**. 1999;5(4):208-10.
48. Hayashi T, Nonaka S, Bando N, Kobayashi Y, Imada M, Harabuchi Y. *Treatment outcome of maxillary sinus squamous cell carcinoma*. **Cancer**. 2001;92(6):1495-503.
49. Nibu K, Sugawara M, Asai M, Ichimura K, Mochiki M, Terahara A, et al. *Results of multimodality therapy for squamous cell carcinoma of maxillary sinus*. **Cancer**. 2002;94(5):1476-82.
50. Kim WT, Nam J, Ki YK, Lee JH, Kim DH, Park D, et al. *Neoadjuvant intra-arterial chemotherapy combined with radiotherapy and surgery in patients with advanced maxillary sinus cancer*. **Radiat Oncol J**. 2013;31(3):118-24.

51. Roux FX, Brasnu D, Menard M, Schwaab G, Janot F, Lacau St-Guily J, et al. *[Combined approach to malignant tumors of the ethmoid and other paranasal sinuses. Principles and results]*. **Ann Otolaryngol Chir Cervicofac**. 1991;108(5):292-7.
52. Roux FX, Brasnu D, Devaux B, Chabardes E, Schwaab G, Laccourreye O, et al. *Ethmoid sinus carcinomas: results and prognosis after neoadjuvant chemotherapy and combined surgery--a 10-year experience*. **Surg Neurol**. 1994;42(2):98-104.
53. Brasnu D, Laccourreye O, Bassot V, Laccourreye L, Naudo P, Roux FX. *Cisplatin-based neoadjuvant chemotherapy and combined resection for ethmoid sinus adenocarcinoma reaching and/or invading the skull base*. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**. 1996;122(7):765-8.
54. Kim GE, Chang SK, Lee SW, Pyo HR, Choi EC, Roh JK, et al. *Neoadjuvant chemotherapy and radiation for inoperable carcinoma of the maxillary antrum: a matched-control study*. **Am J Clin Oncol**. 2000;23(3):301-8.
55. Hakuba N, Hyodo M, Yokoi T, Sato H. *Irinotecan (CPT-11) combined with cisplatin for small cell carcinoma of the nasal cavity*. **Auris Nasus Larynx**. 2006;33(1):67-70.
56. Kreppel M, Danscheid S, Scheer M, Luers JC, Eich HT, Zoller JE, et al. *Neoadjuvant chemoradiation in squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: a 26-year experience*. **Chemother Res Pract**. 2012;2012:413589.
57. Okano S, Tahara M, Zenda S, Fuse N, Yoshino T, Doi T, et al. *Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and S-1 followed by proton beam therapy concurrent with cisplatin in patients with T4b nasal and sinonasal malignancies*. **Jpn J Clin Oncol**. 2012;42(8):691-6.
58. Zheng W, McLaughlin JK, Chow WH, Chien HT, Blot WJ. *Risk factors for cancers of the nasal cavity and paranasal sinuses among white men in the United States*. **Am J Epidemiol**. 1993;138(11):965-72.
59. Caplan LS, Hall HI, Levine RS, Zhu K. *Preventable risk factors for nasal cancer*. **Ann Epidemiol**. 2000;10(3):186-91.
60. Ansa B, Goodman M, Ward K, Kono SA, Owonikoko TK, Higgins K, et al. *Paranasal sinus squamous cell carcinoma incidence and survival based on Surveillance, Epidemiology, and End Results data, 1973 to 2009*. **Cancer**. 2013;119(14):2602-10.
61. Barnes L, Peel RL. *Head and neck pathology : a text/atlas of differential diagnosis*. **New York: Igaku-Shoin**; 1990. xiii, 188 p. p.
62. Ouziane I, Boutayeb S, Mrabti H, Lalya I, Rimani M, Errihani H. *Sarcomatoid carcinoma of the lung: a model of resistance of chemotherapy*. **N Am J Med Sci**. 2014;6(7):342-5.
63. Posner M, Vermorken JB. *Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer*. **Semin Oncol**. 2008;35(3):221-8.

64. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. *Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer*. **N Engl J Med**. 2007;357(17):1705-15.
65. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. *Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer*. **N Engl J Med**. 2007;357(17):1695-704.
66. Caudell JJ, Hamilton RD, Otto KJ, Jennelle RL, Pitman KT, Vijayakumar S. *Induction docetaxel, Cisplatin, and 5-Fluorouracil precludes definitive chemoradiotherapy in a substantial proportion of patients with head and neck cancer in a low socioeconomic status population*. **Am J Clin Oncol**. 2014;37(4):332-6.
67. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN, Jr., Glisson BS, Lin HY, et al. *Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial*. **J Clin Oncol**. 2010;28(1):8-14.
68. Ganly I, Patel SG, Singh B, Kraus DH, Bridger PG, Cantu G, et al. *Craniofacial resection for malignant paranasal sinus tumors: Report of an International Collaborative Study*. **Head Neck**. 2005;27(7):575-84.
69. Imola MJ, Schramm VL, Jr. *Orbital preservation in surgical management of sinonasal malignancy*. **The Laryngoscope**. 2002;112(8 Pt 1):1357-65.
70. Stern SJ, Goepfert H, Clayman G, Byers R, Wolf P. *Orbital preservation in maxillectomy*. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 1993;109(1):111-5.
71. Cordeiro PG, Santamaria E. *A classification system and algorithm for reconstruction of maxillectomy and midfacial defects*. **Plast Reconstr Surg**. 2000;105(7):2331-46; discussion 47-8.
72. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. *Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck*. **N Engl J Med**. 2004;350(19):1937-44.
73. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, Sarlis NJ, Haddad RI, Holupka EJ, et al. *Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324*. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**. 2011;81(5):e813-8.
74. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. *Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer*. **N Engl J Med**. 2003;349(22):2091-8.
75. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*. **J Natl Cancer Inst**. 2000;92(3):205-16.

76. Choi H. *Critical issues in response evaluation on computed tomography: lessons from the gastrointestinal stromal tumor model.* **Curr Oncol Rep.** 2005;7(4):307-11.
77. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. *From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors.* **J Nucl Med.** 2009;50 Suppl 1:122S-50S.
78. Patil V, Noronha V, Joshi A, Muddu Krishna V, Juvekar S, Pantvaidya G, et al. *Is There a Limitation of RECIST Criteria in Prediction of Pathological Response, in Head and Neck Cancers, to Postinduction Chemotherapy?* **ISRN Oncol.** 2013;2013:259154.
79. Prasad SR, Jhaveri KS, Saini S, Hahn PF, Halpern EF, Sumner JE. *CT tumor measurement for therapeutic response assessment: comparison of unidimensional, bidimensional, and volumetric techniques initial observations.* **Radiology.** 2002;225(2):416-9.
80. Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, Ueno NT. *Cancer Response Criteria and Bone Metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST.* **J Cancer.** 2010;1:80-92.
81. Kneijens JL, Hauptmann M, Pameijer FA, Balm AJ, Hoebbers FJ, de Bois JA, et al. *Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer.* **Head Neck.** 2011;33(3):375-82.
82. Hou J, Guerrero M, Suntharalingam M, D'Souza WD. *Response assessment in locally advanced head and neck cancer based on RECIST and volume measurements using cone beam CT images.* **Technol Cancer Res Treat.** 2015;14(1):19-27.
83. Lee H, Ahn YC, Oh D, Nam H, Kim YI, Park SY. *Tumor volume reduction rate measured during adaptive definitive radiation therapy as a potential prognosticator of locoregional control in patients with oropharyngeal cancer.* **Head Neck.** 2014;36(4):499-504.
84. Andreas Dietz MF, Rudolf Hagen, Ulrike Bockmuehl, Oliver Koelbl, Volker Schilling, Georg Maschmeyer et al. *Induction chemotherapy (IC) docetaxel (T), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF), or TP followed by concomitant boost radiotherapy (R) with or without cetuximab (E) for functional organ preservation (FOP) of resectable laryngeal and hypopharyngeal cancer (LHSCC): First results of the phase II randomized DeLOS-II study.* **J Clin Oncol.** 2014;32:5s, 2014 (suppl; abstr 6016^).
85. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Boden K, Eriksson-Alm Y, et al. *Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations.* **Radiographics.** 2008;28(2):329-44.

ANEXO A – Folha de coleta de dados

Identificação		
1	Identificação	
2	RH Onco	
3	Sexo: 1 Masculino 2 Feminino 99 Ignorado	
4	Data Nascimento:	
5	Fone Contato	
6	Endereço:	
Dados Clínicos		
7	Data 1º atendimento	
8	Epicentro do tumor: 1 Seio Maxilar. 2 Células Etmoidais . 3 Seio Frontal. 4	
9	Lateralidade: 1 Direita 2 Esquerda 3 Central 4 Ultrapassa LM	
10	Histologia: 1 CEC 2 Carcinoma pouco diferenciado 3 Outro	
11	Grau: 1 Bem diferenciado 2 Moderadamente diferenciado 3 Pouco	
12	Data CT pré OT:	
13	Data RM pré OT:	
14	Exames de CT pré OT: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
15	Exames de RM pré OT: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
16	Data CT pós OT:	
17	Data RM pós OT:	
18	Data da Biópsia:	
19	T 0 0. 1 1. 2 2. 3 3. 4 4a. 5 4b	
20	N 0 0. 1 1. 2 2. 3 3	
21	M 0 0. 1 1	
22	EC	
23	Peso	
24	Altura	
25	ECOG: 0 0.1 1. 2 2. 3 3. 4 4. 9 desconhecido	

Exame Físico		
26	Abaulamento de Pele de face: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
27	Infiltração de Pele de face: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
28	Abaulamento de mucosa oral: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
29	Ulceração de mucosa oral: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
30	Palato duro: 0 normal 1 lesão ulcero vegetante 2 infiltração mucosa 3 ulcero destrutiva 99 ignorado	
31	Acometimento de Palato: 1 1-25% 2 26-50% 3 51-75% 4> 75% 99 Ignorado	
32	Acometimento de Pele (Area)	
33	Mobilidade Ocular do olho em risco: 0 normal 1 diminuída 2 imóvel 88 Não se aplica 99 ignorado	
34	Acuidade visual do olho em risco: 0 normal 1 diminuída 2 Amaurose 99 ignorado	
35	Rinoscopia: 0 não 1 sim 99 ignorado	
36	Cavidade nasal: 0 normal 1 Abaulamento 2 lesão vegetante 3 lesão ulcero vegetante 99 ignorado	
37	Pares cranianos: 0 normais 1 Avaliados 9 Não avaliados	
38	V1: 0 normal 1 hipoestesia 2 anestesia 99 Ignorado	
39	V2: 0 normal 1 hipoestesia 2 anestesia 99 Ignorado	
40	V3: 0 normal 1 hipoestesia 2 anestesia 99 Ignorado	
41	II: 0 normal 1 hipoacuidade 2 amaurose 99 Ignorado	
42	III: 0 normal 1 paresia 2 paralisia 99 Ignorado	
43	IV: 0 normal 1 paresia 2 paralisia 99 Ignorado	
44	VI: 0 normal 1 paresia 2 paralisia 99 Ignorado	
45	VII: 0 normal 1 paresia 2 paralisia 99 Ignorado	
46	I: 0 normal 1 hiposmia 2 anosmia 99 Ignorado	

Detalhes Radiológicos CT pre QT de inducao		
47	Estruturas acometidas: 1 Fossa Nasal 2 Células Etmoidais 3 Seio Maxilar 4 Ducto nasolacrimal 5 Fossa Anterior 6 Fossa Média 7 Fossa Posterior 8 Seio esfenoidal 9 seio cavernoso 10 art carótida interna 11 Intracraniana 99 Ignorado	
48	Maior Diâmetro AXIAL(mm)	
49	Maior Diâmetro CORONAL(mm)	
50	Maior Diâmetro SAGITAL(mm)	
51	Volume calculado Osirix: (cm ³)	
52	Invasão Perineural: 0 não 1 sim 99 ignorado	
53	Qual nervo: 1 V1 2 V2 3 V3 4 vidiano 5 outro 99 Ignorado	
54	Intracraniana extra dural: 0 Não 1 sim 2 possível 99 Ignorado	
55	Dura: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
56	Intracraniana cerebral: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 Ignorado	
57	Espaço orbitário: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
58	Grau de invasão de orbita 1 osso 2 periorbita 3 partes moles 88 Não se aplica 99 Ignorado	
59	Extra conal: 0 Não 1 sim 2 possível 99 ignorado	
60	Intraconal: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
61	Ápice da orbita: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
RM pré QT indução		
62	Estruturas acometidas: 1 Fossa Nasal 2 Células Etmoidais 3 Seio Maxilar 4 Ducto nasolacrimal 5 Fossa Anterior 6 Fossa Média 7 Fossa Posterior 8 Seio esfenoidal 9 seio cavernoso 10 art carótida interna 11 Intracraniana 99 Ignorado	
63	Maior Diâmetro AXIAL(mm)	
64	Maior Diâmetro CORONAL(mm)	
65	Maior Diâmetro SAGITAL(mm)	
66	Volume calculado Osirix: (cm ³)	
67	Invasão Perineural: 0 não 1 sim 99 ignorado	

Detalhes Radiológicos CT pre QT de inducao		
68	Qual nervo: 1 V1 2 V2 3 V3 4 vidiano 5 outro 99 Ignorado	
69	Intracraniana extra dural: 0 Não 1 sim 2 possível 99 Ignorado	
70	Dura: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
71	Intracraniana cerebral: 0 Não 1 sim 2 possível 99 Ignorado	
72	Espaço orbitário: 0 Não 1 sim 2 possível 99 ignorado	
73	Grau de invasão de orbita 1 osso 2 periorbita 3 partes moles 88 Não se aplica 99 Ignorado	
74	Extra conal: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
75	Intraconal: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	
76	Ápice da orbita: 0 Nao 1 sim 2 possível 99 ignorado	

Quimioterapia (fase indução)		
77	Número de ciclos indução	
78	Regime semanal	0 não 1 sim 99 ignorado
79	Carboplatina	0 não 1 sim 99 ignorado
80	Redução de dose (indução)	0 não 1 sim 99 ignorado
81	Dose cisplatina acumulada /m2	
82	Dose paclitaxel acumulada /m2	
83	Atraso > 7 dias	0 não 1 sim 99 ignorado
84	Piora do performance status	0 não 1 sim 99 ignorado
85	Dose de Carboplatina /m2	
Eventos adversos clínicos (fase indução)		
86	Evento adverso > grau 2	0 não 1 sim 99 ignorado
87	Alopecia	(0)G0 (1)G1 (2)G2
88	Fadiga	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4
89	Mialgia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4
90	Náusea/vômito	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4
91	Diarréia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4

92	Constipação	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
93	Anorexia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
94	Rash cutâneo	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
95	Alteração ungueal	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
96	Infec s/ neutropenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
97	Neutropenia febril	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
98	Neuropatia motora	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
99	Neuropatia sensitiva	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
100	Edema	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
101	Mucosite	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
102	Outro 1	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
103	Outro 2	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
Evento adverso laboratorial (fase indução)			
104	Anemia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
105	Neutropenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
106	Linfopenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
107	Plaquetopenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
108	Elevação creatinina	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
Tratamento (fase concomitante)			
109	Nº ciclos		
110	Dose cisplatina acumulada /m2		
111	Regime semanal	0 não 1 sim 99 ignorado	
112	Carboplatina	0 não 1 sim 99 ignorado	
113	Redução de dose	0 não 1 sim 99 ignorado	
114	Atraso > 7 dias	0 não 1 sim 99 ignorado	
115	Piora do performance status	0 não 1 sim 99 ignorado	
Evento adverso clínico (fase concomitante)			
116	Evento adverso > grau 2	0 não 1 sim 99 ignorado	

117	Alopecia	(0)G0 (1)G1 (2)G2	
118	Fadiga	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
119	Mialgia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
120	Náusea/vômito	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
121	Diarréia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
122	Constipação	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
123	Anorexia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
124	Rash cutâneo	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
125	Alteração ungueal	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
126	Infec s/ neutropenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
127	Neutropenia febril	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
128	Neuropatia motora	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
129	Neuropatia sensitiva	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
130	Edema	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
131	Mucosite	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
132	Radiodermite	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
133	Xerostomia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
134	Outro1	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
135	Outro2	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
136	Dor	0 não 1 sim 99 ignorado	
137	Transfusões	0 não 1 sim 99 ignorado	
138	Infecção tumoral	0 não 1 sim 99 ignorado	
139	Sangramento tumoral	0 não 1 sim 99 ignorado	
Evento adverso laboratorial (fase concomitante)			
140	Anemia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
141	Neutropenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
142	Linfopenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
143	Plaquetopenia	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	
144	Elevação creatinina	(0)G0 (1)G1 (2)G2 (3)G3 (4)G4	

Detalhes Radiológicos CT pos QT indução		
145	Estruturas acometidas: 1 Fossa Nasal 2 Células Etmoidais 3 Seio Maxilar 4 Ducto nasolacrimal 5 Fossa Anterior 6 Fossa Média 7 Fossa Posterior 8 Seio esfenoidal 9 seio cavernoso 10 art carótida interna 11 Intracraniana 99 Ignorado	
146	Maior Diâmetro AXIAL(mm)	
147	Maior Diâmetro CORONAL(mm)	
148	Maior Diâmetro SAGITAL(mm)	
149	Volume calculado Osirix (cm ³)	
150	Invasão Perineural: 0 não 1 sim 99 ignorado	
151	qual nervo: 1 V1 2 V2 3 V3 4 Vidiano 5 Outro 99 Ignorado	
152	Intracraniana extra dural: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 Ignorado	
153	Dura: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
154	Invasao Cerebral: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
155	Espaço orbitário: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
156	grau de invasão de orbita 1 osso 2 periorbita 3 partes moles 88 Não se aplica 99 Ignorado	
157	Extra conal: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
158	Intraconal: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
159	Apice da orbita: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
RM pos QT indução		
160	Estruturas acometidas: 1 Fossa Nasal 2 Células Etmoidais 3 Seio Maxilar 4 Ducto nasolacrimal 5 Fossa Anterior 6 Fossa Média 7 Fossa Posterior 8 Seio esfenoidal 9 seio cavernoso 10 art carótida interna 11 Intracraniana 99 Ignorado	
161	Maior Diâmetro AXIAL(mm)	
162	Maior Diâmetro CORONAL(mm)	
163	Maior Diâmetro SAGITAL(mm)	

Detalhes Radiológicos CT pos QT indução		
164	Volume Calculado Osirix (cm ³)	
165	Invasão Perineural: 0 não 1 sim 99 ignorado	
166	qual nervo: 1 V1 2 V2 3 V3 4 Vidiano 5 Outro 99 Ignorado	
167	Intracraniana extra dural: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 Ignorado	
168	Dura: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
169	Invasao Cerebral: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
170	Espaço orbitário: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
171	grau de invasão de orbita 1 osso 2 periorbita 3 partes moles 88 Não se aplica 99 Ignorado	
172	Extra conal: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
173	Intraconal: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	
174	Apice da orbita: 0 Não 1 sim 2 duvidoso 99 ignorado	

Cirurgia		
175	Data cirurgia	
176	Ressecção primário: 1 maxilectomia infraestrutura 2 maxilectomia anterior 3 assoalho de orbita 4 maxilectomia medial 5 etmoidectomia 6 Turbinectomia 7 pele 8 mucosa de palato 9 fossa pterigopalatina 0 septo 99 Ignorado	
177	Porcentagem de ressecção de palato: 0 0% 1 1-25% 2 26-50% 3 51-75% 4 >75% 99 Ignorado	
178	Esvaziamento cervical: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
179	Reconstrução: 0 cruento 1 Fechamento primário, , 2 retalho local, 3 retalho regional, 4 retalho microcirúrgico 99 Ignorado	
180	Preservação de orbita: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
181	Tipo de reconstrução de assoalho de órbita: 0 não 1 semirígida 2 Rígida 99 Ignorado	
182	Uso de sne: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
183	Traqueostomia: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	

184	Abertura de dura: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
185	Acesso craniano: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
186	Reconstrução de dura: 1 Primário 2 Substituto 3 Fascia Lata 4 retalho 99 Ignorado	
187	Fechamento de palato: 0 Não 1 Primário 2 retalho local 3 Micro 99 Ignorado	
188	Ressecção de pele malar: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
Complicações pós operatórias		
189	Distopia ocular Inferior: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
190	Ectrópio: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
191	Hipotrofia: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
192	Enoftalmo: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
193	Diplopia: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
194	Epífora: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
195	Retomar Dieta oral: (no dias)	
196	Retração pele malar: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
197	Deiscências: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
198	Hemorragia: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
199	Tempo de uso de sne: (no dias)	
Radioterapia		
200	Data inicio	
201	Data fim	
202	Numero de aplicações	
203	Interrupção: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
204	Dose total (cGy)	
205	Dose Primario: (cGy)	
206	Drenagens: (cGy)	

207	Boost: (cGy)	
Anatomia Patológica		
208	Invasao Ossea : 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
209	Histologia: 1 CEC 2 carcinoma pouco diferenciado 3 Outro 99 Ignorado	
210	Grau: 1 Bem diferenciado 2 Moderadamente diferenciado 3 Pouco diferenciado 4 Indiferenciado 99 Ignorado	
211	Perineural: 0 Não 1 Sim 99 Ignorado	
212	Invasão órbita 1 Osso, 2 Periórbita, 3 tecidos moles, 88 Não se aplica 99 Ignorado	
213	Margens: 0 livres 1 Exiguas 2 Comprometidas 3 Não avaliadas 99 Ignorado	

ANEXO B – Estadiamento TNM da AJCC 7^a edição para tumores de seios paranasais e fossa nasal

Estadiamento T:

- TX O tumor primário não pode ser avaliado
- T0 Não há evidência de tumor primário
- Tis Carcinoma in situ

Seio maxilar

- **T1** Tumor limitado à mucosa, sem erosão ou destruição óssea
- **T2** Tumor que causa erosão ou destruição óssea, incluindo extensão para o palato duro e/ou o meato nasal médio, exceto extensão à parede posterior do seio maxilar e lâminas pterigoides
- **T3** Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: osso da parede posterior do seio maxilar, tecidos subcutâneos, assoalho ou parede medial da órbita, fossa pterigoide, seios etmoidais
- **T4a** Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo orbitário anterior, pele da bochecha, lâminas pterigoides, fossa infratemporal, lâmina cribiforme, seio esfenoidal ou seio frontal
- **T4b** Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não o da divisão maxilar do nervo trigêmeo (V2), nasofaringe ou clívus.

Cavidade nasal e seio etmoidal

- **T1** Tumor restrito a uma das sublocalizações da cavidade nasal ou seio etmoidal, com ou sem invasão óssea
- **T2** Tumor que envolve duas sublocalizações em uma única localização ou que se estende para uma localização adjacente dentro do complexo nasoetmoidal, com ou sem invasão óssea
- **T3** Tumor que se estende à parede medial ou assoalho da órbita, seio maxilar, palato ou lâmina cribiforme
- **T4a** Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: conteúdo orbitário anterior, pele do nariz ou da bochecha, extensão mínima para fossa craniana anterior,

lâminas pterigoides, seio esfenoidal ou seio frontal

- **T4b** Tumor que invade qualquer uma das seguintes estruturas: ápice da órbita, dura-máter, cérebro, fossa craniana média, outros nervos cranianos que não sejam o da divisão maxilar do nervo trigêmeo (V2), nasofaringe ou clívus

Estadiamento N:

- **NX** Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- **N0** Ausência de metástase em linfonodos regionais
- **N1** Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- **N2** Metástase como descrito abaixo
- **N2a** Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm com até 6 cm em sua maior dimensão
- **N2b** Metástase em múltiplos linfonodos homolaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- **N2c** Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- **N3** Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Estadiamento M:

- **M0** Ausência de metástase a distância
- **M1** Metástase a distância

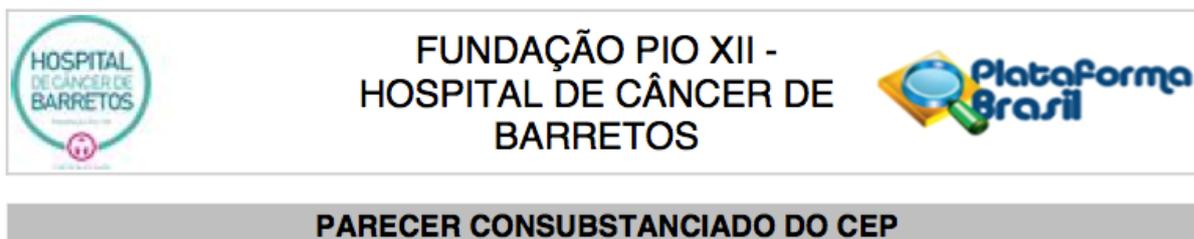
Agrupamento por estágio clínico:

Estádio 0	Tis	N0	M0
Estádio I	T1	N0	M0
Estádio II	T2	N0	M0
Estádio III	T1, T2	N1	M0
	T3	N0, N1	M0
Estádio IVA	T1, T2, T3	N2	M0
	T4a	N0, N1, N2	M0
Estádio IVB	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
Estádio IVC	Qualquer T	Qualquer N	M1

ANEXO C – Escore de Performance Status pelo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)

- PS 0 – Indivíduo completamente ativo e capaz de realizar sem restrições todas as atividades que realizava antes da doença.
- PS 1 – Indivíduo realiza atividades fisicamente extenuantes com restrições, porém deambulante e capaz de realizar tarefas leves ou de natureza sedentária (por exemplo, tarefas domésticas leves, trabalho de escritório, etc.).
- PS 2 – Indivíduo deambulante por mais de 50% das horas em vigília e capaz de cuidar de si mesmo, porém incapaz de realizar atividades profissionais.
- PS 3 – Indivíduo com capacidade limitada a apenas cuidar de si mesmo, acamado ou sentado por mais de 50% das horas em vigília.
- PS 4 - Completamente incapaz. Não consegue cuidar de si mesmo, acamado ou sentado todo o tempo.
- PS5 – Morto

ANEXO D - Carta de aprovação do comitê de ética em pesquisa da Fundação Pio XII – Hospital de Câncer de Barretos



DADOS DO PROJETO DE PESQUISA **Título da Pesquisa:** Avaliação de resposta radiológica, clínica e patológica a quimioterapia de indução em câncer de seios paranasais e fossa nasal
Pesquisador: Renato de Castro Capuzzo

Área Temática: **Versão:** 1 **CAAE:** 27028614.0.0000.5437 **Instituição Proponente:** Fundação Pio XII **Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER Número do Parecer: 529.095

Data da Relatoria: 13/02/2014

Apresentação do Projeto:

Explicação do racional da pesquisa baseada na literatura científica, explicando a patologia em questão, seu tratamento e o embasamento científico para o estudo da quimioterapia de indução associada ao tratamento tradicional para o câncer de seios paranasais e fossa nasal

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos claros e coerentes com a proposta do trabalho.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos mínimos relacionados a quebra do sigilo dos dados dos pacientes envolvidos. Os autores se comprometem a manter sigilo das informações obtidas. **Benefícios:** Avaliar a possibilidade de realizar cirurgias menos mórvidas para o tratamento de câncer de seios paranasais.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

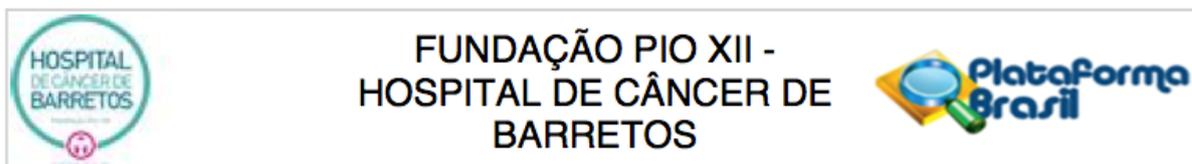
Trata-se de análise observacional retrospectiva de uma abordagem já adotada pelo serviço. Visa avaliar se a abordagem que vem sendo utilizada apresenta vantagens aos pacientes e se tem boa tolerância.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados de forma satisfatória.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 - **Bairro:** Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400 - **UF:** SP
Município: BARRETOS - **Telefone:** (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:**
 cep@hcancerbarretos.com.br

Página 01 de 03



Continuação do Parecer: 529.095

Recomendações:

O protocolo foi bem escrito. Sugiro apenas algumas alterações: - O pesquisador define o estudo como sendo "transversal retrospectivo", porém, trata-se de um estudo de corte com coleta retrospectiva de dados, uma vez que serão analisados os dados dos participantes ao longo do tempo (pré e pós QT de indução). - A metodologia estatística poderia ser revisada já que não aborda adequadamente as análises que possivelmente serão feitas. Neste item, o pesquisador não se refere às análises de comparação entre os diferentes tempos, apenas faz referência às comparações entre grupos independentes. - Por se tratar de estudo com revisão de prontuários com dispensa de termo de consentimento, deve-se limitar o número de indivíduos com acesso ao prontuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Pio XII - Hospital do Câncer de Barretos ANALISOU o referido projeto e decidindo que o mesmo encontra-se APROVADO. Solicitamos que sejam encaminhados ao CEP: 1. Relatórios semestrais, sendo o primeiro previsto para 13/08/2014.

2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos, após conclusão da pesquisa, para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. Este projeto está cadastrado no CEP-HCB sob o número 771/2014.

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 - **Bairro:** Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400 - **UF:** SP
Município: BARRETOS - **Telefone:** (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:**

cep@hcancerbarretos.com.br

Página 02 de 03



Continuação do Parecer: 529.095

BARRETOS, 13 de Fevereiro de 2014

Assinado por:

José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani (Coordenador)

Endereço: Rua Antenor Duarte Vilela, 1331 **Bairro:** Dr. Paulo Prata **CEP:** 14.784-400 **UF:** SP
Município: BARRETOS **Telefone:** (17)3321-6600 **Fax:** (17)3321-6629 **E-mail:**
cep@hcancerbarretos.com.br

Página 03 de 03

ANEXO E – Lista dos casos tratados com características clínicas, tratamento, resposta radiológica e evolução, (Hospital de Câncer de Barretos, 2009-2015)

Caso	Epicentro	Hist.	TN	IRRES.	QT IND	RECIST R(%)	WHO R(%)	Volume R(%)	Cir.	ypT	RDT cGy	QTC	SEG
1	Maxila	CEC	T3N0	Não	TP	DE(18,3)	RP(54,1)	RP(43,9)	Pós	pT3	5400	Sim	VSD
2	Maxila	CEC	T3N0	Não	TP	RP(85,7)	RP(76,9)	RP(98,4)	Pré	ypT0	6120	Sim	VSD
3	Maxila	CEC	T4aN0	Não	TP	DE(22,2)	-	-	Pós	pT1	7000	Não	MPD
4	Maxila	CEC	T4aN0	Não	TP	RP(50,8)	RP(81,8)	RP(87,8)	Pré	ypT1	6600	SIM	VSD
5	Maxila	CEC	T4aN0	Não	TP	RC(100)	RC(100)	RC(100)	Pré	ypTis	6000	Sim	VSD
6	Etmóide	CEC	T4aN0	Não	TP	RP(45,5)	RP(65,4)	RP(70,1)	Pré	ypT3	-	-	OPO
7	Maxila	CEC	T4bN0	Sim	TP	DE(14,5)	RP(66,3)	RP(65,2)	Não	-	5040	Sim	MPD
8	Maxila	CEC	T4aN0	Não	T(CP)	DE(14,7)	DE(41,2)	RP(37,3)	Pré	ypT4a	5760	Sim	VSD
9	Maxila	CEC	T4bN0	Não	TP	DE(25,1)	RP(57,0)	RP(53,1)	Pré	ypT4b	6600	Não	MPD
10	Maxila	CEC	T4aN0	Não	TP	RP(35,5)	DE(36,9)	RP(48,9)	Pré	ypT4a	5400	Não	VSD
11	Maxila	CNC	T4bN2c	Sim	TP	DE(-0,6)	PD(-68,0)	PD(-27,4)	Não	-	Não	Não	MPD
12	Maxila	CEC	T4aN0	Não	TP	DE(5,7)	DE(21,8)	RP(43,8)	Não	-	5400	Sim	VSD
13	Maxila	CS	T4aN2c	Não	T(C+CP)	DE(-0,5)	DE(-4,7)	DE(-13,1)	Pré	ypT4a	-	-	OPO
14	Maxila	ACNI	T4bN0	Não	TP	DE(23,9)	DE(25,5)	RP(47,2)	Não	-	7000	Sim	MPD
15	Maxila	CEC	T4bN0	Não	T(CP)	RP(37,2)	DE(35,4)	RP(52,5)	Pós	pT2	7000	Sim	MSD
16	F. Nasal	CS	T4aN0	Não	TP	PD(-20,0)	DE(-14,7)	DE(-15,6)	Pré	ypT4	4000	Não	MPD
17	Etmóide	CNC	T4bN2a	Sim	PF	PD(-21,2)	PD(-30,6)	PD(-42,9)	Não	-	5000	Sim	MPD
18	Etmóide	CEC	T4bN0	Não	TP	DE(6,2)	DE(13,2)	DE(6,3)	Pré	ypT4b	6600	SIM	VSD
19	Maxila	CEC	T4aN0	Não	T(C+CP)	DE(29,3)	RP(69,7)	RP(82,4)	Pré	ypT3	6600	Sim	VSD
20	F. Nasal	CNC	T4bN0	Sim	TP	PD(-56,7)	PD(-76,2)	PD(-233,1)	Não	-	3000	Não	MPD

Legenda: Hist.: Histologia, TN: Estadiamento T e N, Irres.: Tumor irressecável pré indução, QT Ind: Esquema de drogas de quimioterapia de indução, Cir.: Presença e ordem de tratamento cirúrgico, Pré: Cirurgia antes da radioterapia, Pós: Cirurgia após radioterapia, RDT: Tratamento com radioterapia, QTC: Quimioterapia concomitante a radioterapia, Seg: Status oncológico no último seguimento, F. Nasal: Fossa Nasal, CEC: Carcinoma epidermóide, CNC: Carcinoma não ceratinizante, CS: Carcinoma sarcomatóide, ACNI: Adenocarcinoma Nasosinusal tipo não intestinal, TP: Taxol + cisplatina, T(CP): Taxol + Carboplatina, T(C+CP): Taxol + cisplatina + carboplatina, PF: Cisplatina + 5FU, DE: doença estável, RP: Resposta parcial, RC: Resposta completa, PD: Progressão de doença, VSD: Vivo sem doença, MPD: Morto por doença, OPO: Óbito pós operatório, MSD: Morto sem doença. Nas taxas de respostas pelos métodos de RECIST, WHO e Volumetria, os valores em parênteses correspondem a porcentagem de redução tumoral, sendo os valores negativos correspondentes a aumento tumoral