

IVAN MARCELO GONÇALVES AGRA

Recidiva local de carcinomas epidermóides da boca e orofaringe: estudo de variáveis anatomopatológicas e de marcadores biológicos associados ao prognóstico em pacientes submetidos à cirurgia de resgate

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

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Co-orientador: Dr. Clóvis Antônio Lopes Pinto

São Paulo

2007

DEDICATÓRIA

Dedico essa tese à minha Mãe: a melhor pessoa que eu conheço. O mais valioso ser humano com quem convivo desde sempre. Devo a ela tudo que eu sou, em todos os aspectos. Não teria chegado a esse momento tão importante e significativo de minha vida, se ela não fosse a pessoa corajosa, forte e generosa que sempre foi. Ela continua sendo a minha maior referência, o exemplo a ser seguido.

Estendo minha gratidão ao meu pai, que sempre sonhou por uma vida melhor para seus filhos, diferente da vida difícil que teve. Sem muitas das suas iniciativas, por alguns consideradas intempestivas, eu não teria chegado até esse momento de realização. Graças à sua capacidade de “sonhar alto”, eu entendi que não deveria me contentar com pouco, que deveria tentar ser diferente, que poderia transformar a minha vida.

Aos meus queridos irmãos, com o agradecimento pelo apoio constante, pois sempre tive a certeza de poder contar com vocês a qualquer momento.

Aos meus padrinhos, Antonieta e Eduardo, por tudo que por mim fizeram, principalmente quando eu mais precisava de apoio e cuidados.

À Iluska, pela felicidade de estar novamente ao seu lado e pelo sentimento que nos une.

Ao meu querido amigo João Gonçalves Filho, exemplo de Homem e de Médico, companheiro de todos os momentos. O seu estímulo e cobrança constante foram fundamentais ao desfecho desse trabalho.

Aos amigos e colegas do AC Camargo e da pós-graduação na USP: Éverton Pontes, Antônio Poletto, Samuel Aguiar Jr e Edson Ribeiro; o exemplo de dedicação e perseverança de cada um de vocês me inspirou a seguir o mesmo caminho.

Aos meus amigos: Rogério Ramos, Marcelo Cunha, Neudson Gomes e Tânio Leal, pelo estímulo e amizade fundamentais nessa etapa da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski pela orientação nessa tese e por ser o maior responsável pela minha formação como cirurgião de cabeça e pescoço e oncologista. Nossa convivência foi para mim um divisor de águas na vida profissional, aprendi o valor inestimável da pesquisa e do método científico como ferramentas para beneficiar o alvo principal da atuação de qualquer médico: o paciente.

Ao Prof. Dr. André Lopes Carvalho, a quem devo grande parte da minha evolução enquanto pesquisador, ainda iniciante e com muito a aprender. Sem a sua sempre pronta contribuição, tudo seria mais difícil.

Ao Dr. João Gonçalves Filho, pela colaboração fundamental e decisiva em todos os momentos desse estudo.

Ao Dr. Clóvis Antônio Lopes Pinto pela co-orientação nesse estudo. Os méritos que, por ventura, essa tese possa alcançar devem-se em grande parte, à sua competência como patologista e pesquisador.

Ao Prof. Dr. Fernando Augusto Soares, pelo apoio incondicional, por ele chancelado, do Departamento de Anatomia Patológica do Hospital AC Camargo.

Aos membros do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital AC Camargo, especialmente ao Dr. José Magrin e ao Dr. Mauro Ikeda. Serei eternamente grato pelos ensinamentos, o incentivo constante e o tratamento fraternal que me dispensam.

À Sra Sueli Epifânio a quem não tenho palavras para agradecer por tudo que fez por mim durante a residência no AC Camargo, na tese de Mestrado e agora nesta tese de Doutorado. O seu despreendimento e competência foram fundamentais para o desfecho desse estudo.

Ao Dr. Arthur Accioly Rosa, pela indispensável ajuda nos momentos decisivos da redação da tese, contribuindo com o seu conhecimento e sua prestimosidade sem limites, para os detalhes finais desse estudo.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial à Disciplina de Oncologia, pela oportunidade de aprimorar os meus conhecimentos nessa grande instituição.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1 Metaloproteinases..... | 7 |
| 1.2 EGFR (Receptor para o Fator de Crescimento Epidérmico)..... | 10 |
| 1.3 VEGF (Fator de Crescimento Vascular Endotelial)..... | 13 |
| 1.4 Fundamentos do Estudo..... | 16 |
| | |
| 2 OBJETIVOS | 18 |
| | |
| 3 CASUÍSTICA E MÉTODOS | 20 |
| 3.1 Casuística..... | 21 |
| 3.1.1 Dados demográficos..... | 21 |
| 3.1.2 Dados relativos ao tumor e ao tratamento prévio..... | 22 |
| 3.1.3 Estadiamento dos tumores..... | 24 |
| 3.1.4 Dados relativos à cirurgia de resgate..... | 25 |
| 3.2 Métodos..... | 26 |
| 3.2.1 Seleção dos blocos de parafina..... | 26 |
| 3.2.2 Método de Tissue Microarray (TMA)..... | 27 |
| 3.2.3 Análise Imunoistoquímica..... | 28 |
| 3.3 Análise Estatística..... | 31 |
| | |
| 4 RESULTADOS | 33 |
| | |
| 5 DISCUSSÃO | 56 |
| | |
| 6 CONCLUSÕES | 67 |
| | |
| 7 REFERÊNCIAS | 69 |

LISTA DE FIGURAS

| | | |
|------------------|--|-----------|
| Figura 1 | Lâmina do Tissue Microarray (Hematoxilina-eosina) | 28 |
| Figura 2 | Lâmina do Tissue Microarray (VEGF) | 31 |
| Figura 3 | Sobrevida global | 36 |
| Figura 4 | Sobrevida específica por câncer | 37 |
| Figura 5 | Sobrevida específica por câncer de acordo com a faixa etária | 38 |
| Figura 6 | Sobrevida específica por câncer de acordo com o tratamento prévio | 39 |
| Figura 7 | Sobrevida específica por câncer de acordo com o local do tumor | 40 |
| Figura 8 | Sobrevida específica por câncer de acordo com o estágio clínico da recidiva | 41 |
| Figura 9 | Sobrevida específica por câncer de acordo com o intervalo livre de doença | 42 |
| Figura 10 | Fragmento do tissue microarray EGFR positivo (100x) | 46 |
| Figura 11 | Sobrevida específica por câncer de acordo com a expressão do EGFR | 47 |
| Figura 12 | Fragmento do tissue microarray MMP-2 positivo (400x) | 48 |
| Figura 13 | Fragmento do tissue microarray MMP-9 positivo (400x) | 48 |
| Figura 14 | Sobrevida específica por câncer de acordo com a expressão da MMP-2 | 49 |
| Figura 15 | Sobrevida específica por câncer de acordo com a expressão da MMP-9 | 50 |
| Figura 16 | Fragmento do tissue microarray VEGF positivo (100x) | 51 |
| Figura 17 | Sobrevida específica por câncer de acordo com a expressão do VEGF | 52 |
| Figura 18 | Proposta de algoritmo de conduta em pacientes portadores de recidiva local de carcinoma de boca e orofaringe | 66 |

LISTA DE TABELAS

| | | |
|------------------|---|-----------|
| Tabela 1 | População do estudo | 22 |
| Tabela 2 | Topografia do tumor em boca e orofaringe | 23 |
| Tabela 3 | Distribuição do estágio clínico da recidiva e do intervalo livre de doença de acordo com o local do tumor | 24 |
| Tabela 4 | Dados da cirurgia de resgate | 26 |
| Tabela 5 | Características dos kits dos anticorpos | 30 |
| Tabela 6 | Local da nova recidiva | 35 |
| Tabela 7 | Distribuição da expressão do EGFR, VEGF, MMP-2 e MMP-9 de acordo com o local do tumor | 43 |
| Tabela 8 | Distribuição da expressão do EGFR, VEGF, MMP-2 e MMP-9 no tumor primário e no tumor recidivado | 44 |
| Tabela 9 | Expressão do EGFR, VEGF, MMP-2 e MMP-9 de acordo com o intervalo livre de doença | 45 |
| Tabela 10 | Expressão do EGFR, VEGF, MMP-2 e MMP-9 de acordo com o estágio clínico da recidiva | 45 |
| Tabela 11 | Análise univariada de sobrevida específica por câncer de acordo com variáveis demográficas, clínicas e expressão do EGFR, VEGF, MMP-2 e MMP-9 | 53 |
| Tabela 12 | Análise Multivariada de sobrevida | 54 |

RESUMO

Agra IMG. *Recidiva local de carcinomas epidermóides da boca e orofaringe: estudo de variáveis anatomopatológicas e de marcadores biológicos associados ao prognóstico em pacientes submetidos à cirurgia de resgate* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 82p.

INTRODUÇÃO: Recidivas locais e loco-regionais são as principais causas de falha do tratamento em pacientes portadores de carcinomas epidermóides de boca e orofaringe. A cirurgia de resgate é geralmente a melhor opção terapêutica para esses pacientes. Esse estudo tem por objetivo avaliar a importância prognóstica da expressão das proteínas EGFR, MMP-2, MMP-9 e VEGF em pacientes com recidiva local submetidos à cirurgia de resgate.

CASUÍSTICA E MÉTODOS: Os prontuários de 111 pacientes portadores de recorrência local de carcinomas epidermóides de boca e orofaringe foram analisados de forma retrospectiva. A localização do tumor primário foi o lábio em 10 casos (9%), a cavidade oral em 68 (61%) e a orofaringe em 33 (30%). O tratamento prévio foi cirurgia em 33 casos (30%), radioterapia associada ou não à quimioterapia baseada em cisplatina em 46 (41%) e cirurgia com radioterapia adjuvante em 32 (29%). A expressão das proteínas EGFR, MMP-2, MMP-9 and VEGF foi avaliada com a técnica do Tissue Microarray.

RESULTADOS: O intervalo livre de doença variou de 0,89 a 140,9 meses, com uma mediana de 6,87 meses. As recidivas foram diagnosticadas em

intervalo de tempo inferior a 1 ano em 69 pacientes (62,2%) e após 1 ano em 42 (37,8%). Os pacientes com intervalo livre de doença inferior a 1 ano apresentaram pior resultado de sobrevida ($p=0,01$). O estágio clínico da recidiva (rEC) foi I ou II em 31 casos (27,9%) e III ou IV em 80 (72,1%). Pacientes com doença em estágio clínico mais avançado (rEC III ou IV) apresentaram piores taxas de sobrevida específica por câncer ($p=0,04$). Hiper-expressão do EGFR foi associada a pior resultado do tratamento. Os casos com EGFR positivo obtiveram sobrevida específica por câncer em 3 anos de 27,2%, enquanto pacientes com EGFR negativo alcançaram 64,3% de sobrevida em 3 anos ($p=0,001$). A expressão das proteínas MMP-2, MMP-9 e VEGF não se mostrou significativa para o prognóstico ($p=0,83$, $p=0,15$ e $p=0,86$, respectivamente). Na análise multivariada, apenas o intervalo livre de doença e a expressão do EGFR foram associadas à maior risco de morte.

CONCLUSÕES: Recidivas locais de carcinomas epidermóides de boca e orofaringe são associadas a mau prognóstico. Intervalo livre de doença superior a 1 ano e ausência de expressão do EGFR foram os principais fatores associados a melhores resultados de sobrevida específica por câncer em pacientes submetidos à cirurgia de resgate.

Descritores: Carcinoma de células escamosas; Receptor do fator de Crescimento Epidérmico; Metaloproteinase 2 da Matriz; Metaloproteinase 9 da Matriz; Fator A de Crescimento do Endotélio Vascular; Recidiva local de neoplasia.

Gracias por visitar este Libro Electrónico

Puedes leer la versión completa de este libro electrónico en diferentes formatos:

- HTML(Gratis / Disponible a todos los usuarios)
- PDF / TXT(Disponible a miembros V.I.P. Los miembros con una membresía básica pueden acceder hasta 5 libros electrónicos en formato PDF/TXT durante el mes.)
- Epub y Mobipocket (Exclusivos para miembros V.I.P.)

Para descargar este libro completo, tan solo seleccione el formato deseado, abajo:

