

# ESTUDO DE FASE II DO USO DA ASSOCIAÇÃO DE INTERFERON ALFA E ISOTRETINOÍNA NO TRATAMENTO DE TUMORES SÓLIDOS AVANÇADOS.

ANDRÉ M. MURAD<sup>1</sup>, TÂNIA M. SALDANHA<sup>2</sup>, CLÁUDIA H. ALVES<sup>3</sup>, MARIA L.P. FREITAS<sup>4</sup>

## Resumo

*Estudos laboratoriais e clínicos sugerem a eficácia e sinergismo da associação de interferon e retinóides na indução de regressão tumoral em uma gama variada de neoplasias. No presente estudo prospectivo de fase II, trinta pacientes portadores de tumores sólidos avançados e já refratários às modalidades terapêuticas usuais receberam ácido 13-cis-retinóide, 1 mg/Kg/dia, por via oral e interferon alfa 2a, 6 MUI/m<sup>2</sup> 5 dias por semana, por via subcutânea, por um período de 2 a 6 meses. Dezoito pacientes eram portadoras de carcinoma epinocelular de colo uterino; seis, portadores de carcinoma epinocelular de cabeça e pescoço; cinco, de sarcoma de Kaposi mais SIDA e resistência secundária à interferonterapia e um, portador de xeroderma pigmentoso e múltiplas lesões espino e baso-celulares em pele e mucosas. Houve um total de 5 (16,6%) respostas objetivas, incluindo 4 remissões parciais de 1 resposta completa. Cinco pacientes experimentaram estabilização de sua doença. Somente pacientes com sarcoma de Kaposi não responderam ao tratamento. A sobrevida mediana livre de progressão foi de 6 meses (variação de 3 a 11 meses). A toxicidade foi baixa e tolerável, constando principalmente de febre baixa, calafrios, mialgia, ressecamento de pele e adinamia. A presente associação surpreendentemente consegue induzir respostas tumorais objetivas mesmo em pacientes com tumores escamosos avançados e refratários. Estudos utilizando-a como terapêutica inicial, principalmente na forma neoadjuvante, devem ser realizados.*

**Palavras-Chave:** Interferon, Ácido Retinóico, Neoplasmas do Colo Uterino, Neoplasmas de Cabeça e Pescoço, Sarcoma de Kaposi

## Introdução

As suas últimas décadas têm sido marcadas por um extraordinariamente rápido e crescente desenvolvimento da oncologia clínica. Neoplasias malignas como as leucemias agudas, os tumores trofoblásticos, os tumores testiculares, a doença de Hodgkin, os linfomas não Hodgkin agressivos, parte dos tumores sólidos infantis, o câncer ovariano, e o carcinoma de pequenas células de pulmão têm se firmado como tumores potencialmente curáveis através do moderno tratamento quimioterápico, mesmo quando apresentam-se em estágios mais avançados (1).

Entretanto, a grande maioria dos tumores sólidos ainda é considerada como de relativa quimiorresistência. Artíficos para tornar a quimioterapia nesses casos efetiva se fazem às custas do emprego de doses elevadas e tóxicas de quimioterápicos, o que por sua vez, requer suporte de medula óssea ou de célula-tronco periféricas, tecnologia esta complexa e dispendiosa, e que poucos centros especializados atualmente são capazes de executar (2).

Consequentemente, as pesquisas para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas que possam ser igualmente efetivas, mas com uma maior facilidade de utilização, têm se expandido.

1 - Professor Assistente-Mestre e Doutorando do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 2 Responsável pelo Setor de Oncologia do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; 3 - Médica Oncologista do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais; 4 - Médica Residente Estagiária do Serviço de Hematologia e Oncologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Endereço para correspondência: Prof. André Márcio Murad Serviço de Hematologia/Oncologia Hospital das Clínicas da UFMG 2º andar - Av. Alfredo Balena 130 - CEP: 30130-100



Estudos empregando citoquinas das mais variadas, isoladamente ou em associação a agentes quimioterápicos ou indutores de diferenciação começam a ganhar espaço na literatura.

Mais recentemente, vários estudos pré-clínicos têm sugerido efeitos aditivos e sinérgicos antiproliferativos, diferenciadores e imunomoduladores do interferon alfa e do ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína) (3). Muitos desses efeitos potencialmente antitumorais de ambas as drogas parecem ser resultantes de alterações na expressão gênica, mediadas por receptores celulares nucleares e de superfície (4). Adicionalmente, ambos inibem a angiogênese e promovem a apoptose, ou morte celular programada, provavelmente através de mecanismos moleculares distintos (5).

Esses dados experimentais têm justificado estudos clínicos empregando-se a combinação de interferon alfa e isotretinoína no tratamento de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço e de colo uterino localmente avançados, os quais demonstraram respostas objetivas elevadas traduzidas por altos índices de regressão tumoral (6,7).

Lippman et al (6), em um estudo fase I/II, trataram 32 pacientes portadoras de carcinoma escamoso de colo uterino localmente avançado (IIB a IVA) sem nenhuma forma de tratamento prévio, com a combinação de isotretinoína (1 mg/kg/dia) e interferon alfa-2a (6 MU/dia), por pelo menos 2 meses. Pacientes com doença estável após 2 meses de tratamento recebiam escalonamento de doses de ambas as drogas em 25%. Vinte e uma pacientes (66%) tinham carcinoma pobremente diferenciados, enquanto que 15 (53%) possuíam tumores muito volumosos, com 10 cm ou mais em pelo menos uma dimensão. Dezesesseis (50%) pacientes alcançaram respostas objetivas, incluindo 4 respostas completas (3 diagnosticadas histopatologicamente). Doze pacientes obtiveram respostas parciais duráveis. O escalonamento, com consequente elevação das doses dos medicamentos, não produziu, entretanto, respostas objetivas em pacientes com doença estável. A duração mediana das respostas foi de 3 meses. A toxicidade observada foi mínima, e consistiu de quadro gripal-símile transiente, queilite leve, ressecamento da pele, fadiga, anorexia leve e aumento discreto dos triglicérides sanguíneos.

Lippman et al (7) também trataram 28 pacientes com carcinoma escamosa de cabeça e pescoço localmente avançado. Respostas clínicas completas foram observadas em 7 pacientes, com

uma taxa de respostas objetivas de 68%. A toxicidade foi considerada leve.

A associação retinóide/interferon alfa tem sido utilizada em ensaios clínicos no tratamento de outros tumores sólidos como, por exemplo, o sarcoma de Kaposi associado à síndrome de deficiência imunológica adquirida (SIDA) (8). Tal neoplasia é responsiva em grau moderado ao interferon. A adição de um retinóide justificaria-se por suas propriedades já demonstradas *in vitro* de potente bloqueio à duplicação e diferenciação de células de sarcoma de Kaposi em cultura (9). Adicionalmente, ele poderia reduzir ou reverter a resistência tumoral verificada com o uso terapêutico do interferon alfa.

Com o intuito de tentarmos reproduzir os resultados obtidos por tal combinação, optamos por realizar o presente estudo prospectivo de fase II, no qual incluímos pacientes portadores de neoplasia sólida potencialmente responsiva a essa forma de terapêutica, tais como carcinomas de células escamosas e o sarcoma de Kaposi já refratário ao tratamento com interferon alfa. Somente pacientes com doença tumoral não mais tratável por qualquer forma de tratamento curativo foram incluídos no estudo, por razões éticas óbvias.

### Pacientes e Métodos

Pacientes portadores de tumores malignos em fase avançada ou disseminados, já previamente tratados e refratários às formas convencionais de tratamento tidos como efetivos, quais sejam cirurgia, radioterapia e quimioterapia, e potencialmente responsivos à associação de interferon alfa e isotretinoína foram incluídos nesse estudo prospectivo de fase II. Pretendeu-se tratar preferencialmente carcinoma espinocelular de colo uterino, carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, carcinoma espino e baso celular de pele, carcinoma espinocelular de pênis, carcinoma espinocelular de vulva e sarcoma de Kaposi associado à síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA). No caso de pacientes portadores de sarcoma de Kaposi, o tratamento prévio e refratariedade secundária ao interferon alfa foram considerados como critérios de inclusão, devido ao objetivo específico do estudo de se testar uma possível quebra de resistência tumoral ao interferon pelo ácido retinóico.

*Outros critérios de inclusão foram:*

- Pacientes com até 68 anos de idade.
- Tumor ou tumores histologicamente documentados.



- *Desempenho pessoal ou "Performance Status" superior a 50, pela classificação de Karnofsky.*
- *Doença neoplásica mensurável bidimensionalmente pelo exame físico e/ ou exames radiológicos.*
- *Funções hepática e renal adequadas. Hemograma dentro da normalidade.*
- *Gravidez ou intenção de engravidar-se afastadas, em caso de paciente do sexo feminino.*
- *Proximidade geográfica e condições sociais compatíveis com um acompanhamento clínico adequado.*
- *Termo de consentimento pós-informado assinado.*
- *Ausência de qualquer disfunção gastrointestinal que interferisse com a absorção dos medicamentos.*

### **Esquema de tratamento sistêmico:**

O tratamento sistêmico consistiu no uso de isotretinoína, 1 mg/kg por via oral, diariamente em uma única dosagem, associado ao interferon alfa 2A, 6 MUl/m<sup>2</sup>, via subcutânea, 5 vezes por semana. A isotretinoína foi formulada e preparada pela farmácia de manipulação NEOPHARMA (Belo Horizonte, MG).

### **Avaliação clínico/radiológica/laboratorial:**

- Inicial: Exame clínico completo, incluindo exame ginecológico na paciente com carcinoma de colo uterino, e as biópsias apropriadas, peso e índice de desempenho pessoal; ECG; radiografia de tórax; hemograma com plaquetas e VHS; uréia; creatinina; glicemia de jejum; triglicérides; colesterol total e fracionado; GGT; TGO; TGO; fosfatase alcalina; exames radiológicos com a mensuração adequada do tumor (TC, ultrassonografia, ressonância etc) e consentimento pós-informado assinado.

- Durante o estudo: Exame clínico completo incluindo exame ginecológico e peso corporal a cada 2 semanas; revisão laboratorial e mensuração tumoral a cada 4 semanas.

### **Crítérios de resposta:**

Os critérios adotados foram os recomendados pela OMS (10). Como resposta completa, entendeu-se como o desaparecimento completo de toda a doença detectável clínico/radiologicamente por no mínimo 4 semanas. A remissão parcial requereu mais de 50% de redução da soma dos produtos dos dois maiores diâmetros perpendiculares das lesões mensuráveis bidimensionalmente, por um período mínimo de 4 semanas. Doença estável foi

definida como obtenção de regressão tumoral inferior à 50% ou não progressão do mesmo acima de 25%, por um período mínimo de 4 semanas.

A toxicidade do esquema também foi avaliada de acordo com a OMS (10), através da escala de toxicidade.

### **Análise estatística:**

As taxas de respostas foram calculadas conjuntamente com os intervalos de confiança de 95%, para os quais foi utilizado o teorema binomial (11). A curva de sobrevivência livre de progressão foi calculada pelo método de Kaplan-Meier (12), utilizando-se um programa de micro-computador (13).

### **Redução de doses e interrupção do estudo:**

Todos os efeitos colaterais foram descritos na ficha clínica dos pacientes. O paracetamol foi utilizado para reduzir os efeitos "resfriado-símile" do interferon. Um creme hidratante foi prescrito para prevenir ou reduzir o ressecamento da pele ocasionado pela isotretinoína.

As doses de interferon-alfa seriam suspensas em caso dos granulócitos caíssem para um nadir entre 500 e 1.000/mm<sup>3</sup>. Abaixo de 500/mm<sup>3</sup>, a paciente seria retirada do estudo, porém permanecendo avaliável do ponto de vista de toxicidade. Toxicidade do SNC grau 2 (escala OMS) também requeriria redução de ambas as doses pela metade; graus 3 ou 4 requeriam interrupção do tratamento. Qualquer toxicidade não hematológica graus 3 ou 4 determinaria a interrupção completa do estudo.

Evidência clínico/radiológica inequívoca de progressão da doença com 2 meses de tratamento determina o não prosseguimento do tratamento medicamentoso.

## **RESULTADOS**

Um total de 30 pacientes com câncer avançado foram considerados elegíveis para a avaliação de resposta e toxicidade. Dezoito pacientes eram portadoras de carcinoma epinocelular de colo uterino; seis, portadores de carcinoma epinocelular de cabeça e pescoço; cinco, de sarcoma de Kaposi mais SIDA e um, portador de xeroderma pigmentoso e múltiplas lesões espino e baso-celulares em pele e mucosas.

Houve um total de 5 (16,6%) respostas objetivas, incluindo 4 remissões parciais e 1 resposta completa. Cinco pacientes experimentaram a



estabilização de sua doença (TABELA 1). A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 6 meses, variando de 3 a 13 meses (FIGURA 1). As respostas individuais para cada sub-grupo de pacientes serão vistas a seguir.

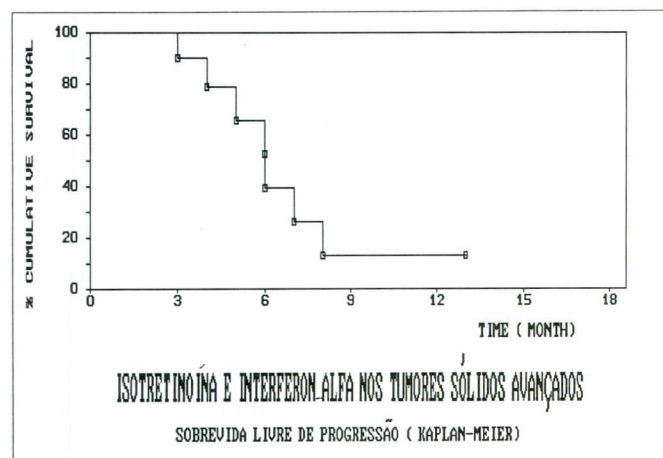
**TABELA 1**  
Isotretinoína e Interferon Alfa nos Tumores Sólidos  
Respostas Observadas

Neoplasia	Nº Pacientes	RP(%)	RC	Int. Conf. 95%	Estabilização
Colo Uterino	18	2(11%)	0	0-25%	5
Cabeça /Pesçoço	6	2(33%)	0	0-71%	0
Sarc. Kaposi	5	0	0	-	-
X. Pigmentosos	1	0	1(100%)	-	-
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>5 (16,6%)</b>		<b>3-30%</b>	<b>5</b>

RP - Resposta Parcial

RC - Resposta Completa

FIGURA 1



## RESPOSTA NO CARCINOMA DE COLO UTERINO.

Dezoito pacientes receberam pelo menos 2 meses de isotretinoína e interferon alfa. Doze pacientes haviam sido tratadas previamente com radioterapia e 6 com radioterapia mais quimioterapia: 3 com metotrexate, vimblastina, adriamicina, cisplatina (MVAC) mais G-CSF e 3 com bleomicina, ifosfamida e carboplatina (BIC). A mediana de idade foi de 43 anos (32-68). A mediana de Karnofsky "Performance Status", foi de 70. Dezesesseis pacientes eram estágio IVA e 2, IVB. A duração do tratamento variou de 2 a 8 meses. Houve 2 respostas parciais (11%); 5 pacientes obtiveram estabilização da doença (28%) (FIGURA 2). Os interv. de conf. de 95% respectivamente são:

0-25% e 6%-49%. Nenhuma paciente previamente submetida à quimioterapia teve resposta ou estabilização da doença. A mediana de duração das respostas e da doença estável foi de 6 meses. A toxicidade foi baixa: febre baixa no início do tratamento (5 pacientes), fadiga (3 pacientes) dores ósseas (2 pacientes), ressecamento da pele (2 pacientes) e aumento leve de triglicérides do sangue (1 paciente). O estudo específico da combinação no tratamento de pacientes com carcinoma de colo uterino já foi publicado por nós separadamente (18).

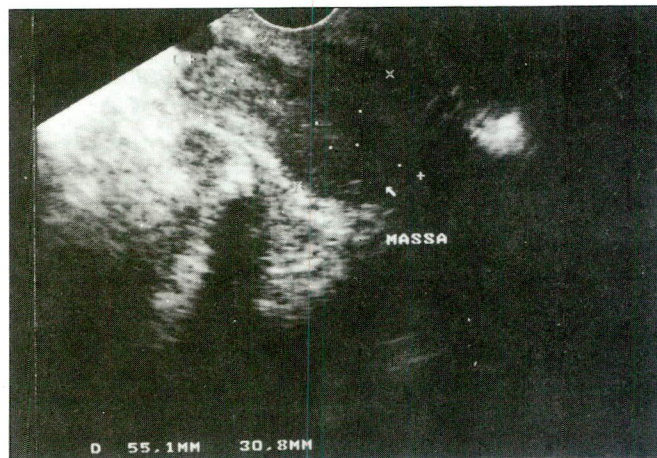


FIGURA 2 A: Paciente portadora de carcinoma recidivado de colo uterino. Ultrassonografia trans-retal mostra extensa massa tumoral pélvica.

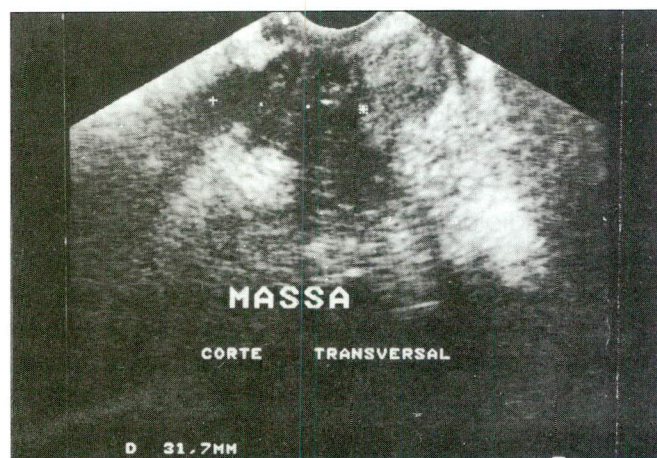


FIGURA 2 B: Mesma paciente após 3 meses de tratamento. Ultrassonografia trans-retal mostra redução de mais de 50% da massa tumoral.

## RESPOSTA NO CARCINOMA DE CABEÇA E PESÇOÇO

Seis pacientes com carcinoma espinocelular avançado recidivado de cabeça e pesçoço submeteram-se ao tratamento de pelo menos 2 meses de interferon alfa e isotretinoína. Cinco eram do sexo masculino e 1, do sexo feminino. A mediana de idade foi de 52 anos (45-67), e a mediana de Karnofsky "Performance Status" de 60. Três pacientes eram



laringe já recidivado após radioterapia e cirurgia (1 paciente) e, cirurgia e quimioterapia com 5-fluorouracil e cisplatina (2 pacientes). Três pacientes eram portadores de carcinoma de base de língua, recidivado após cirurgia, radioterapia e quimioterapia (2 pacientes); e cirurgia e radioterapia (1 paciente). Dois pacientes, um portador de carcinoma de laringe recidivado após radioterapia e cirurgia, e outro portador de carcinoma de base de língua recidivado após cirurgia e radioterapia obtiveram respostas parciais com o tratamento. Não houve nenhuma estabilização da doença. A duração das respostas foi de 4 e 8 meses, respectivamente. A toxicidade foi baixa, e consistiu de febre baixa, mialgia, calafrios e leucopenia leve (nadir de 2.500/mm<sup>3</sup> em 1 paciente).

### RESPOSTA NO SARCOMA DE KAPOSI COM RESISTÊNCIA SECUNDÁRIA AO INTERFERON ALFA

Seis homossexuais masculinos portadores da SIDA/sarcoma de Kaposi foram incluídos no estudo. Quatro apresentavam sarcoma de Kaposi em estágio IIA e 2, IIIA. Todos estavam em uso de AZT, e mantinham a dosagem de CD4 acima de 400/mm<sup>3</sup>. Os pacientes foram mantidos em tratamento pelo menos durante 2 meses. Não houve nenhuma resposta objetiva ao tratamento. Nos 6 pacientes estudados, observamos uma discreta progressão das lesões, especialmente cutâneas. Como toxicidade, os pacientes apresentaram cefaléia, mialgia e fadiga moderada, principalmente nos primeiros 20 dias de tratamento. Não se observou toxicidade hematológica nos pacientes estudados, que pudéssemos atribuir à isotretinoína e não ao AZT ou ao interferon alfa.

### RESPOSTA NO CARCINOMA DE PELE

O único paciente estudado tratava-se de uma criança do sexo masculino de 7 anos de idade, portadora de xeroderma pigmentoso diagnosticado com a idade de 5 anos, e história de várias remoções cirúrgicas de carcinomas baso e espinocelulares de pele. Um melanoma do dorso torácico havia sido removido recentemente. Em março de 92 foi examinado por um dermatologista que identificou múltiplos carcinomas espino e basocelulares, inclusive ulcerados na pele do rosto, pescoço e tronco, além de atrofia, ressecamento, ceratose actínica e telangiectasias múltiplas. Encaminhado ao nosso serviço, optamos por um tratamento sistêmico com a combinação de isotretinoína/interferon alfa. O interferon alfa foi administrado 3 vezes por semana, ao invés de 5, devido ao baixo peso do paciente. Os resultados foram marcantes: com 3 semanas a pele começou a descamar, (FIGURA 3) e, em 7 semanas, houve um completo desaparecimento das lesões malignas, o que foi confirmado historicamente. Com 10 semanas, observou-se inclusive uma melhora na textura da pele, que tornou-se mais macia e menos seca. O paciente permaneceu em remissão completa por 13 meses. A toxicidade do tratamento envolveu febre baixa, ressecamento da pele e mucosas e fadiga, nas primeiras 3 semanas de tratamento.

Infelizmente, por dificuldades de obtenção das

medicações, o tratamento foi suspenso 11 meses após seu início, e vários tumores cutâneo-mucosos, em locais distintos dos inicialmente observados, começaram a aparecer.



FIGURA 3 A: Paciente portador de xeroderma pigmentoso e várias lesões baso e espinocelulares de pele e mucosas



FIGURA 3 B: Mesmo paciente após 40 dias de tratamento, com regressão importante das lesões e descamação da pele.

### DISCUSSÃO

Vários estudos laboratoriais têm reforçado o conceito de que o câncer resulta de uma transformação mutacional de células-tronco. Em diferentes tumores, essa transformação pode ocorrer nos vários pontos da hierarquia da cascata de diferenciação celular, restringindo seu potencial diferenciador. O processo frequentemente resulta em uma expansão de um clone de células-tronco



com baixo potencial de diferenciação citológica ou, em muitos casos, no acúmulo de várias mutações que resultam na excessiva produção de células-tronco aberrantes (14).

Mutações específicas têm sido correlacionadas experimentalmente, e mesmo clinicamente, com vários estágios de pré-malignidade, incluindo a metaplasia e a displasia (14).

A essência da terapia dita como diferenciadora visa a controlar e modular o comportamento anormal das células-tronco e das células pré-malignas, reduzindo sua capacidade de auto-renovação e, principalmente, convertendo-as em células-filhas mais diferenciadas. A possibilidade de se controlar o crescimento tumoral, induzindo sua diferenciação, há muito tem sido buscada, provavelmente por ser uma forma "fisiológica" de terapêutica, além de virtualmente menos tóxica do que a quimioterapia antilblástica convencional, que por sua vez, paradoxalmente, apresenta potencial mutagênico (5).

Existem atualmente uma gama variada de agentes indutores de diferenciação em fases pré-clínica e clínica de experimentação, incluindo citocinas (interferons, fator de necrose tumoral, fatores beta de transformação de crescimento celular e fatores de crescimento hematopoiético), moduladores da transdução de sinal (antagonistas da proteína-quinase C, agonistas ou antagonistas do AMP-cíclico), hormônios esteróides, lipídios selecionados (metabólitos do ácido aracônico, ácidos graxos de cadeia curta) e vitaminas lipossolúveis, incluindo os análogos da vitamina D e os retinóides (6).

Independentemente da classe a que pertencem, os agentes diferenciadores indistintamente podem atuar terapêuticamente como: quimiopreventivos, ou seja, na prevenção primária de indivíduos predispostos a desenvolverem determinados tipos de câncer, ou na prevenção de tumores secundários; antiprogredão de lesões pré-cancerosas, como reversão de metaplasia ou displasia; e na terapia do tumor estabelecido, atuando no local primário e/ou nas metástases, induzindo à diferenciação das células-tronco aberrantes, sensibilizando as células a outros agentes ou mesmo à radioterapia, e finalmente atuando como tratamento complementar (4).

De todos os agentes diferenciadores conhecidos, sem qualquer dúvida, os retinóides são os mais bem conhecidos e estudados. Retinóides são uma classe de compostos químicos estruturalmente relacionados à vitamina A, e compreendem uma gama de análogos naturais e sintéticos incluindo retinóides de primeira geração, como o ácido all-trans-retinóico e o ácido 13-cis-retinóico (isotretinoína), os de segunda geração, como os retinóides aromáticos etretinato e acitretina e os de terceira geração, ou os arotinóides poliaromáticos

com ou sem grupos terminais polares (4).

Inicialmente, tais compostos foram desenvolvidos para o tratamento de várias doenças dermatológicas, como acne vulgar e psoríase. Posteriormente, suas propriedades quimiopreventivas e antineoplásicas foram demonstradas *in vitro* e, mais recentemente, em ensaios clínicos. Isotretinoína e etretinato têm sido utilizados com algum sucesso na prevenção de carcinoma basalóide e de células escamosas de pele, tumores superficiais de bexiga e na inibição do surgimento de tumores escamosos secundários, em portadores de carcinoma primário de cabeça e pescoço (9). Também lesões pré-malignas de pele, cavidade oral, laringe, cérvix e vulva têm sido erradicadas eventualmente com o uso dos retinóides. O emprego de isotretinoína local produz regressão de displasia de colo uterino em até 50% dos casos (15).

A descoberta de receptores nucleares retinóicos contribuiu inequivocamente para a compreensão do mecanismo de ação dos retinóides ao seu nível molecular. Até o momento, 6 receptores retinóicos já foram identificados, todos pertencentes à família dos receptores esteróides tireóideos (4). A ligação dos retinóides com seu receptor parece resultar na síntese de RNA mensageiros e proteínas responsáveis pela diferenciação celular. Esse mecanismo parece auxiliar a eficácia do ácido all-trans-retinóico em induzir remissão completa nos pacientes portadores de leucemia mieloblástica pró-mielocítica, a qual caracteriza-se pela translocação cromossômica t(15;17). Tal translocação parece determinar um rearranjo da região codificadora do gene relacionado ao receptor retinóico alfa, produzindo um bloqueio maturativo das células envolvidas (16). Na leucemia pró-mielocítica, o uso do ácido all-transretinóico induz à remissão completa em até 90% dos pacientes, embora de curta duração, se a quimioterapia antilblástica não for utilizada posteriormente (9).

Efeitos indesejáveis do uso do ácido all-trans-retinóico na leucemia pró-mielocítica incluem hiperleucocitose, cefaléia, elevação dos triglicérides sanguíneos e, principalmente, surgimento de resistência à droga, que em parte pode ser justificada pela sua captura por proteínas relacionadas, ainda ao nível citoplasmático, impedindo seu acesso e acoplamento aos receptores nucleares. A temida "síndrome retinóide" pode ocorrer eventualmente, e deve ser rapidamente tratada com altas doses de corticóide (9).

Mais recentemente vários estudos pré-clínicos têm sugerido efeitos aditivos e sinérgicos antiproliferativos, diferenciadores e imunomoduladores do interferon alfa e da isotretinoína. Muitos desses efeitos potencialmente antilblásticos de ambas as drogas parecem ser resultantes de alterações na expressão gênica mediadas por



receptores celulares nucleares e de superfície. Adicionalmente, ambos parecem inibir a angiogênese e promover a apoptose, através de mecanismos moleculares distintos (4).

Esses dados experimentais justificaram estudos clínicos empregando-se a combinação de interferon alfa e isotretinoína no tratamento de pacientes portadores de carcinoma de células escamosas de cabeça e de colo uterino localmente avançados, que demonstraram respostas objetivas elevadas traduzidas por altos índices de regressão tumoral.

Os resultados obtidos por Lippman et al (6), foram, sem dúvida, surpreendentes. Trinta e duas pacientes portadoras de carcinoma escamoso de colo uterino localmente avançado (IIB a IVA) sem nenhuma forma de tratamento prévio, receberam a combinação (isotretinoína, 1 mg/kg/dia e interferon alfa-2a, 6 MU/dia). Pacientes com doença estável após 2 meses de tratamento recebiam escalonamento de doses de ambas as drogas em 25%. Vinte e uma pacientes (66%) tinham carcinoma pobremente diferenciados, enquanto que 15 (53%) possuíam tumores muito volumosos, com 10 cm ou mais em pelo menos uma dimensão. Dezesesseis (50%) pacientes alcançaram respostas objetivas, incluindo 4 respostas completas (3 diagnosticadas histopatologicamente). Doze pacientes obtiveram respostas parciais duráveis. O escalonamento, com consequente elevação das doses dos medicamentos não propiciou respostas objetivas em pacientes com doença estável. A duração mediana das respostas, entretanto, foi modesta: 3 meses, o que sugere a necessidade de se associar tal esquema a uma terapia consolidativa, como a radioterapia. A toxicidade foi mínima, e consistiu de quadro gripal-símile transiente, queilite leve, ressecamento da pele, fadiga, anorexia leve e aumento dos triglicérides sanguíneos.

Lippman et al (7) também trataram 28 pacientes com carcinoma escamoso de cabeça e pescoço localmente avançado. Respostas clínicas completas foram observadas em 7 pacientes, com uma taxa de respostas objetivas de 68%, com uma toxicidade considerada leve.

Vários outros estudos clínicos estão atualmente em andamento, com o objetivo de se testar os retinóides isoladamente ou em associação com os interferons, no tratamento de outros tumores, como o sarcoma de Kaposi, o carcinoma broncogênico não de pequenas células e o carcinoma de células transicionais de bexiga (14).

Baseado nesses dados laboratoriais e clínicos, decidimos por realizar o presente estudo, testando tal associação em pacientes portadores de tumores sólidos avançados, já sem qualquer forma de tratamento potencialmente curativo disponível. A opção pelos carcinoma escamosos

de cervix, pele e cabeça e pescoço, além do sarcoma de Kaposi foi feita pelas sugestões da literatura de uma possível eficácia da associação (5-8).

As respostas parciais por nós observadas nas pacientes portadoras de carcinoma de colo uterino e naqueles portadores de carcinoma de cabeça e pescoço foram surpreendentes, considerando-se principalmente o estado avançado da neoplasia e, principalmente, a já refratariedade ou recorrência a um ou vários tratamentos tidos como efetivos. Ensaio clínico empregando a combinação de isotretinoína e interferon alfa neoadjuvante, ou seja, antes do tratamento radioterápico ou cirúrgico nessas pacientes seriam de inestimável valor científico.

A obtenção de respostas objetivas somente em pacientes não submetidos previamente à quimioterapia nos leva à especulação de que poderia haver uma certa resistência cruzada da associação proposta com drogas quimioterápicas. Entretanto, a baixa amostragem estudada impede uma análise mais criteriosa para a confirmação dessa suposição.

A não obtenção de respostas em pacientes portadores de sarcoma de Kaposi já previamente submetidos e secundariamente refratários ao tratamento com interferon alfa provavelmente sugere que o ácido retinóico seja incapaz de reverter os mecanismos implicados em tal resistência. Estudos empregando a presente combinação como tratamento de primeira linha identificarão sua real eficácia e potencialidade no sarcoma de Kaposi.

A excelente resposta observada no paciente portador de xeroderma pigmentoso também merece nossas considerações. Xeroderma pigmentoso (17) é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada por uma sensibilidade anormal da pele aos raios solares, com consequente aparecimento de hiperpigmentação, atrofia, envelhecimento prematuro da pele, ceratose actínica e desenvolvimento de tumores cutâneos múltiplos, como carcinomas baso e espinocelulares e melanomas. Sua patogênese e a razão para o aparecimento dos tumores permanecem obscuras. Entretanto, os pacientes parecem possuir um defeito geneticamente determinado no mecanismo de auto-reparação celular aos danos causados pelos raios ultravioletas. O tratamento da doença até o momento restringe-se à prevenção da exposição ao sol, uso de protetores solares e remoção cirúrgica das lesões malignas precocemente. Entretanto, a morte por metástases ocorre com frequência na segunda ou terceira décadas de vida.

A criança por nós tratada já havia sido submetida a várias remoções cirúrgicas de carcinomas baso e espinocelulares de pele e, entretanto, persistia com um volume considerável de carcinoma espino e basocelular inclusive ulcerados



na pele do rosto, mucosa oral, pescoço e tronco, além de atrofia, ressecamento, ceratose actínia e telangiectasias múltiplas. A opção por essa associação recaiu principalmente na necessidade de um tratamento sistêmico, pela multiplicidade de lesões e, principalmente, pela falta de um esquema quimioterápico considerado eficaz.

O clareamento obtido de todas as lesões neoplásticas inicialmente detectadas deve ser conderada como relevante. Um estudo prospectivo com um número adequado de pacientes deve ser tentado. A possibilidade do uso de um retinóide, isolado ou em associação com baixas doses e interferon como tratamento "preventivo" e precocemente instituído nos pacientes portadores de xeroderma pigmentoso também parece justificado.

## CONCLUSÃO

O presente estudo sugere que a associação de isotretinoína e interferon alfa seja eficaz em induzir regressão tumoral objetiva, com baixa toxicidade, em portadores de tumores escamosos sólidos avançados e já refratários às modalidades terapêuticas usuais, ainda que em um número reduzido de pacientes. Tal propriedade justifica e estimula ensaios clínicos utilizando-se dessa combinação mais precocemente na abordagem terapêutica desses tumores em sua apresentação mais avançada e, eventualmente, associando-a neo-adjuntamente à cirurgia e/ ou à radioterapia.

## SUMMARY

*Some pre-clinical and clinical data support the efficacy and synergism of the combination of retinoids and interferons in the treatment of several solid tumors. In this prospective phase II trial, thirty patients with advanced and refractory solid tumors received interferon alpha-2a, 6 MU/m<sup>2</sup> subcutaneously daily, 5 days a week and 13-cis-retinoic acid, 1 mg/kg orally, daily, for at least 2 months, depending on the response or toxicity. Eighteen had squamous cell cervical carcinoma; 6, squamous cell carcinoma of head and neck; 5, Kaposi's sarcoma already refractory to interferon therapy and 1, xeroderma pigmentosum and several basaloid and squamous cell carcinoma of the skin. There were 5 (16.6%) objective responses, including 4 partial responders and 1 complete responder. Additionally, there were 4 disease stabilization. No patient with Kaposi's sarcoma has responded. Median time to progression was 6 months (range 3-11). Toxicity was very mild and manageable, including low fever, fatigue, dry skin and myalgia. These results are encouraging and the use of such a combination as an initial treatment of squamous cell tumors, mainly in neoadjuvant setting is warranted.*

**Key-words:** Interferon, Retinoic Acid, Cervical Cancer, Head and Neck Cancer, Kaposi's Sarcoma

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SMITH TJ, HILLNER BE, DESCH CE. *Efficacy and cost-effectiveness in oncology: rational allocation of cancer care resources.* J Natl Cancer Inst 85:1460-1474, 1993
- ANTMAN KH, SOUHAMI RL. *High-dose chemotherapy in solid tumors.* Ann Oncol 4 (suppl 1) : S29-S44, 1993
- GALLAGHER R, LURKE K, LEAVITT et al. *Effects of interferon and retinoic acid on the growth and differentiation of clonogenic leukemia cells.* Leuk Res 7:609-619, 1987
- SCHINDLER C. *Interferon-dependent tyrosine phosphorylation of a latent cytoplasmic transcription factor.* Science 257:809-813, 1992
- SMITH MA, PARKINSON DR, CHESON BD et al. *Retinoids in cancer therapy.* J Clin Oncol 1992; 10:837-862.
- LIPPMAN SM, KAVANAGH JJ, PAREDES-ESPINOZA M et al. *13-cis-retinoic acid plus interferon alpha 2-a in locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix.* J Natl Cancer Inst 85:499-500, 1993
- LIPPMAN SM, PARKINSON DR, ITRI LM et al. *13-cis-retinoic acid plus interferon alpha-2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin.* J Natl Cancer Inst 84:235-241, 1992
- KROWN SE. *Phase I Study of IFN- $\alpha$ /TRA in patients with AIDS-Associated kaposi's sarcoma - MSKCC trial # 92062A2,* 1994
- PARKINSON DR, SMITH MA, CHESON BD et al. *Trans-retinoic acid and related differentiating agents.* Sem Oncol 19:734-741, 1992
- MILLER AB. *Reporting results of cancer treatment.* Cancer 47:207-214, 1981
- FLETCHER R.H.; FLETCHER S.W.; WAGNER E.H. - *Clinical epidemiology, the essentials,* 2.ed. Philadelphia. Williams & Wilkins, 1988 p.82
- KAPLAN E.L. & MEIER P. - *Nonparametric estimation from incomplete observations.* J. Am Stat Assoc. 53 : 457-481, 1958.
- CAMPOS-FILHO N. & FRANCO E.L.F - *Microcomputer - assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators.* Comp Meth Prog Biomed 27: 223-228, 1988.
- WAXMAN S. *The status of differentiation Therapy.* Raven Press, New York, 1988.
- ROMNEY SL, PALAN PR, DATTA GUPTA C et al. *Retinoids in the prevention of cervical dysplasias.* Am. J. Obstet. Gynecol. 141:890, 1991
- STONE R, MAYER R. *The unique aspects of acute promyelocytic leukemia.* J Clin Oncol 8:1913-1921, 1990
- CLEAVER JE. *Defective repair replication of DNA in xeroderma pigmentosum.* Nature 218:652, 1968
- MURAD AM, OLIVEIRA MA, SALDANHA TM. *Phase II trial of isotretinoin and interferon-alpha in the treatment of advanced recurrent cervical carcinoma.* Int J Gynecol cancer 4: 441-418, 1994