

TRATAMENTO COMBINADO NOS TUMORES AVANÇADOS DO RINOFARINGE

LUIS SOUHAMI^{1,3}, MILTON RABINOWITS², ANTONIO TADEU RODRIGUES¹

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

No período entre outubro de 1982 e agosto de 1984, 30 pacientes com carcinoma epidermóide do rinofaringe, estádios III (26,5%) e IV (73,5%), receberam uma combinação de radioterapia (6.500 a 7.000cGy/7 a 7,5 semanas)¹ e quimioterapia com 5-Fluorouracil (750mg/m², por infusão contínua, dias 2 a 4), Mitomicina-C (10mg/m², endovenoso, dia 1) e Methotrexate (30mg/m², endovenoso, dia 1). A idade mediana foi de 40 anos e 20 pacientes eram do sexo masculino. Linfopitelioma foi diagnosticado em 66,5% dos casos. O seguimento mínimo foi de 24 meses. As sobrevivências global e livre de doença em 48 meses foram de 49% e 35%, respectivamente. Dos 28 pacientes avaliáveis, 75% obtiveram resposta local completa. O índice de recidiva local foi de 9,5%. Falha à distância foi observada em 31% dos casos. O número de complicações foi alta e incluiu mucosite (grave em 52%), xerostomia, infecção (dois casos fatais de septicemia). Apesar da alta taxa de respostas completas obtidas, a pouca influência que isso exerceu na curva de sobrevivência e o número elevado de complicações nos levam a contra-indicar a terapia combinada como tratamento de rotina nesses tumores. Um estudo randomizado é necessário para estabelecer essa questão.

UNITERMOS: carcinoma do rinofaringe, radioterapia, quimioterapia, complicações

INTRODUÇÃO

Apesar de ser um tumor pouco freqüente (menos de 0,5% dos tumores malignos no Brasil¹), o carcinoma do rinofaringe representa 18-25% das neoplasias malignas da região da cabeça e pescoço²⁻⁴, e em mais de 60% dos casos⁵⁻⁷ os pacientes já se apresentam com envolvimento metastático dos linfonodos cervicais. A radioterapia é o tratamento de escolha, a taxa de cura variando de 21 a 68%^{6, 8, 9} e com o prognóstico dependendo diretamente da extensão da doença no sítio primário e linfonodos cervicais. O controle local é excelente para tumores pequenos, mas inadequado nos casos mais avançados. Além disso, em mais de 40% dos pacientes que falham localmente pode-se detectar também falha à distância¹⁰.

Os resultados animadores publicados com o uso de 5-Fluorouracil e Mitomicina-C combinados à radioterapia no carcinoma epidermóide do canal anal¹¹ nos levaram a elaborar um estudo prospectivo utilizando essa combinação quimioterápica mais a adição de Methotrexate, a

droga isolada mais eficaz em tumores da região de cabeça e pescoço, concomitante à radioterapia, nos carcinomas epidermóides avançados (estádios III e IV) do rinofaringe.

Esse trabalho relata os resultados obtidos com essa combinação terapêutica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os pacientes com diagnósticos histopatológicos de carcinoma epidermóide do rinofaringe, estágio III ou IV, idade entre 16 e 70 anos, sem tratamento prévio, com boa reserva medular, funções renal e hepática normais no início do tratamento e sobrevivência esperada maior do que três meses foram incluídos no estudo. Os pacientes foram estadiados por exame físico completo, hemograma, bioquímica, telerradiografia do tórax, tomografia linear do rinofaringe e cintilografia óssea. O estadiamento utilizado foi o TNM, recomendado pela UICC¹².

Todos os pacientes foram tratados com radioterapia de megavoltagem.

O tumor primário recebeu uma dose de 6500-

¹Serviço de Radioterapia. ²Serviço de Oncologia Clínica. Os autores agradecem à Srta. Tereza Cristina Cruz Gonçalves pela preparação do manuscrito. Endereço para correspondência: ³Praça Cruz Vermelha, 23 - 20230 - Rio de Janeiro - RJ.

7.000cGy e as cadeias linfáticas receberam 5.000 cGy quando o pescoço era clinicamente negativo, 6.000cGy quando apresentavam linfonodos cervicais até 3cm de diâmetro e 7.000cGy quando os linfonodos eram maiores do que 3cm. A dose tumor/dia foi de 180cGy. O tratamento ionizante foi dividido em duas fases: na primeira, os pacientes foram tratados com um campo cujo limite superior estendia-se e englobava a base do crânio (pelo menos 1cm acima da base do crânio nos casos de tumores T4) e o limite inferior era a nível da cartilagem tireóide. O limite do campo posterior ultrapassava pelo menos de 1cm a borda do músculo esternocleidomastóideo. Um campo anterior foi utilizado para tratar os linfonodos da região cervical inferior. A laringe era bloqueada durante os tratamentos. Nessa 1ª fase, o paciente recebia uma dose/tumor de 4.400cGy (5.000cGy se o pescoço fosse clinicamente negativo), usando-se campos paralelos e opostos para tratar a região do tumor primário e região cervical superior. Telecobaltoterapia foi utilizada nessa fase.

Na 2ª fase, a região do tumor primário recebia 2.600cGy em campos reduzidos, dirigidos somente ao rinofaringe. Os pacientes eram tratados no acelerador linear com fótons de 18MeV, empregando-se campos paralelos e opostos. A dose na região cervical era completada utilizando-se campos diretos com elétrons de 9MeV.

No caso de pacientes que apresentavam extensão anterior do tumor, a técnica dos três campos foi utilizada (um anterior e dois laterais com filtro em cunha).

Os campos foram verificados radiologicamente no simulador e filmes de localização eram obtidos semanalmente nos aparelhos.

A quimioterapia consistiu de 5-Fluorouracil 750mg/m² nos dias 2 a 4 em infusão contínua, Mitomicina C 10mg/m², endovenosa, no dia 1 e Methotrexate 30mg/m², endovenoso, no dia 1.

As respostas ao tratamento foram consideradas completas, quando houve desaparecimento total da lesão primária e linfonodos comprometidos por um período mínimo de três meses, e parciais quando houve regressão de, pelo menos, mais de 50% da doença inicial. Os casos que não se enquadraram nesses critérios foram considerados falha ao tratamento.

As sobrevidas global e livre de doença foram calculadas atuarialmente pelo método de Kaplan-Meier¹³. A duração da sobrevida foi calculada a partir da data do início do tratamento. Um paciente foi perdido do seguimento aos 15 meses e a sua sobrevida foi calculada até a data da sua última avaliação.

RESULTADOS

No período de outubro de 1982 a agosto de 1984 (análise realizada em julho de 1986), 31 pacientes foram matriculados no estudo. Desses, um paciente foi excluído, pois faleceu de infarto agudo do miocárdio na 3ª semana de tratamento; um paciente recebeu quimioterapia após o término da radioterapia (violação do protocolo) e foi excluído da análise da sobrevida, mas foi incluído na análise da resposta local; dois pacientes faleceram por septicemia na 2ª semana de tratamento e foram excluídos da análise de resposta local, mas foram incluídos na análise da sobrevida global.

A idade mediana foi de 40 anos (variação 16 a 65), com 20 pacientes do sexo masculino e 10 do feminino.

O seguimento mediano dos pacientes foi de 19 meses. O seguimento mínimo dos sobreviventes foi de 24 meses, com um seguimento mediano dos pacientes em risco de 28 meses.

Vinte e dois pacientes (73,5%) eram estágio IV e oito pacientes (26,5%) eram estágio III. A distribuição dos pacientes pelo estadiamento TNM está delineada na Tabela 1.

Todos os pacientes tiveram a histopatologia revista no INCa e 10 pacientes (33,5%) foram classificados como carcinoma epidermóide e 20 (66,5%) como carcinoma indiferenciado ou linfoepitelioma.

A sobrevida atuarial global em 48 meses foi de 49% e a sobrevida atuarial livre de doença no mesmo período foi de 35% (Figura 1). Todas as falhas terapêuticas ocorreram nos primeiros 24 meses.

Dos 28 pacientes avaliáveis para resposta local, 75% (21/28) obtiveram resposta completa ao término do tratamento. O índice de recidiva local foi de 9,5% (2/21).

A grande maioria dos pacientes que permaneceu com doença ao término do tratamento apresentava tumores primários bastante avançados

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes pelo estadiamento TNM

	T1	T2	T3	T4	TOTAL
N0	—	—	1	5	6
N1	3	3	1	2	9
N2	—	—	3	1	4
N3	4	3	3	1	11
Total	7	6	8	9	30

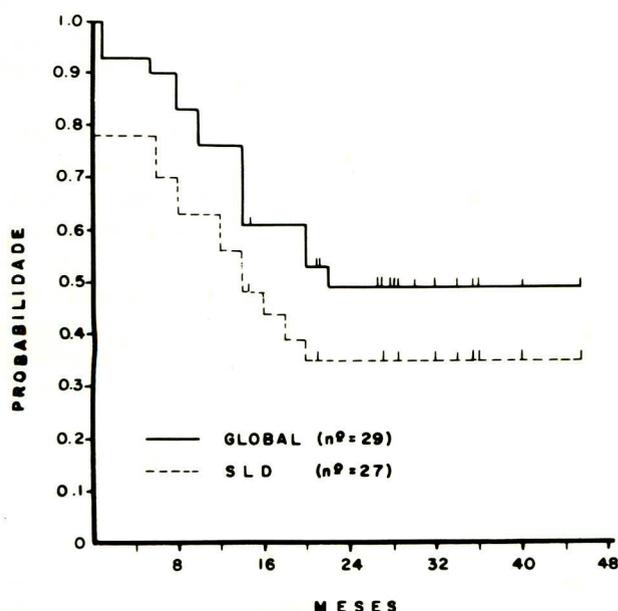


TABELA 2 — Estadiamento (TNM) dos pacientes que permaneceram com persistência de doença após término do tratamento ou que falharam localmente após resposta local completa

Persistência	Recidiva
T1 N3	T2 N3
T3 N0	T3 N2
T3 N3	
T4 N0*	
T4 N2	

*Um total de três pacientes permaneceu com doença após tratamento

(Tabela 2). Dos casos que recidivaram após uma resposta completa, um falhou na área do tumor primário, apenas (estádio inicial — T3 N2), e o outro falhou isoladamente no linfonodo cervical (estádio inicial — T2 N3).

Um total de nove pacientes (31%) falhou à distância. Os locais mais comuns de falha estão delineados na Tabela 3. Alguns pacientes vieram a falhar em mais de um sítio.

As complicações mais freqüentemente observadas estão sumarizadas na Tabela 4.

Um total de 45% dos pacientes veio a apresentar leucopenia e em quatro pacientes a contagem leucocitária foi menor do que 1.000 células por mm^3 . Dois casos fatais de septicemia ocorreram, demonstrando a gravidade da complicação. Esses dois pacientes não foram excluídos da análise da sobrevida, pois acreditamos que óbitos

TABELA 3 — Local de falha à distância

Sítio	Nº	(%)
Osso	7/9	78
Pulmão	4/9	44,5
Fígado	2/9	22
Retroperitônio	1/9	11
Mediastino	1/9	11

TABELA 4 — Freqüência das complicações do tratamento

Mucosite	Grave	52%
	Moderada	32%
Xerostomia		64,5%
Náusea/Vômitos		22,5%
Leucopenia (4pts c/ $< 100/\text{mm}^3$)		44%
Infecção (2 septicemia fatais)		13%
Trismo		13%

ocasionados por complicações terapêuticas muitas vezes representam uma diminuição real da expectativa de sobrevivência de alguns pacientes, conforme foi observado nessas duas situações relatadas. A mucosite foi a complicação aguda mais freqüentemente observada; ocorreu em 84% dos casos, sendo de intensidade importante na maioria dos pacientes (52%). Isso proporcionou a interrupção do tratamento em oito oportunidades e foi fator de desconforto importante na quase totalidade dos indivíduos tratados, levando a alterações do ritmo alimentar, perda ponderal e queda do estado geral.

DISCUSSÃO

Enquanto o controle local para tumores T1 e T2 permanece elevado⁶, os índices para os tumores mais avançados do rinofaringe não são tão satisfatórios^{5,7}. Isso, certamente, também é refletido nas curvas de sobrevida para os diferentes estágios. Bedwinek *et al*¹⁴ demonstraram que a sobrevida livre de doença em cinco anos para os tumores T₁₋₂ N₀₋₁ era de 69%, mas somente de 20% para as outras três categorias T e N. Essa reduzida sobrevida foi devida principalmente ao aparecimento de doença metastática. Esses achados foram confirmados por outros autores^{5, 10, 14}. Portanto, aumentar simplesmente a dose de radioterapia para se tentar obter um melhor controle local só beneficiaria aqueles tumores sem doença metastática em linfonodo cervical, visto

que a incidência de doença metastática não parece ter correlação com o estágio T da doença, mas sim com o estágio N^{5, 6, 8, 14}.

No presente estudo, todos os pacientes receberam tratamento combinado (radioquimioterapia) com o objetivo de avaliar o efeito dessa terapia sobre o controle local da doença e sua possível influência no índice de doença metastática.

A taxa de 75% de controle local pode ser considerada extremamente satisfatória, visto que a grande maioria dos pacientes apresentava doença nos seus estádios mais avançados. O índice de recidiva local também pode ser considerado baixo (9,5%). Esses dados devem ser analisados com cuidado, pois o estudo não foi randomizado e os resultados só podem ser comparados a controles históricos ou a outras séries da literatura. O percentual de falha à distância (31%), apesar de estar abaixo do normalmente relatado, também não nos permite chegar a nenhuma conclusão definitiva, pelo mesmo motivo exposto acima.

É importante ressaltar também que não observamos correlação entre o estágio T e N. Isso faz com que uma análise da sobrevida somente pelo estágio T, ou somente pelo estágio N, não tenha maior validade. É importante levar esse fato em consideração quando da interpretação de resultados terapêuticos ou quando da elaboração de ensaios clínicos. Numa análise de todos os pacientes T_{1,2}, esse bom efeito prognóstico do estágio inicial do tumor primário pode ser mascarado pela presença de doença avançada em região cervical (N_{2,3}). Portanto, uma análise integrada entre as categorias T e N seria o método mais correto de avaliar e relatar resultados.

A morbidade do tratamento pelas irradiações é normalmente aceitável, com cáries dentárias e xerostomia, sendo os principais problemas locais encontrados. Nessa série, as complicações foram importantes. Dois pacientes faleceram por sepsis, durante quadro leucopênico, e a incidência de mucosite foi quase universal. Em mais da metade dos pacientes ela foi grave, obrigando a suspensão temporária do tratamento em 27,5% dos casos.

A sobrevida global em 48 meses, nesse estudo, foi de 49%, e a sobrevida livre de doença, no mesmo período, foi de 35%. Hoppe *et al.*¹⁰ relataram uma sobrevida em cinco anos de 43% para os pacientes com estágio III e 0% para os estádios IV. Petrovich *et al.*¹⁵ tiveram uma sobrevida de 22% e 9% para os estádios III e IV, respectivamente. Essa diferença em sobrevida pode ser atribuída a um processo de seleção de pacientes. No entanto, os efeitos citotóxicos e sinérgicos da quimioterapia não podem ser relegados a um

2º plano. Uma ação efetiva do tratamento combinado talvez tenha contribuído para essa melhoria. O excelente controle local obtido vem corroborar essa possibilidade.

Os resultados obtidos com esse estudo não nos permitem indicar o tratamento combinado como a terapia ideal para os carcinomas do rinofaringe. A alta taxa de mortalidade e morbidade observadas e a falta de evidência concreta de que controle local e a sobrevida foram melhorados com a combinação terapêutica empregada nos fazem recomendar um estudo prospectivo e randomizado para que uma conclusão definitiva possa ser alcançada.

Como a presença de linfonodos cervicais volumosos parece prever o aparecimento tardio de doença metastática e como uma grande proporção de pacientes já se apresenta com a doença em estágio bastante avançado, torna-se imperiosa a elaboração de ensaios terapêuticos que venham responder a essa questão.

SUMMARY

From October 1982 to August 1984, 30 patients with squamous cell carcinoma of nasopharynx, stages III (26.5%) and IV (73.5%), received combined radiotherapy (6500-7000cGy/7-7.5 weeks) and chemotherapy with 5-Fluorouracil (750mg/m², continuous infusion, days 2-4), Mitomycin-C (10mg/m², E.V., day 1) and Methotrexate (30mg/m², E. V. day 1). The median age was 40 years with 20 male patients. Lymphoepithelioma was diagnosed in 66.5% of the cases. Minimal follow up was 24 months. Actuarial overall and disease free survivals at 48 months were 49% and 35%, respectively. Of 28 eligible patients, 75% achieved complete local response. Metastatic disease occurred in 31% of the cases. The number of complications was high and included mucositis (severe in 52%), xerostomia, infection (two fatal cases of septicemia). Despite the high local control rates, the little influence this played in the survival rates and the elevated number of complications lead us to not indicate the combined treatment as a routine treatment for these tumors. A randomized study to establish whether or not combined treatment is of value is urgently needed.

UNITERMS: *nasopharynx carcinoma, radiotherapy, chemotherapy, complications*

Referências bibliográficas

1. Brumini R: Câncer no Brasil. Dados histológicos 1976-1980 Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde, 1982.
2. Batsakis J D: Tumors of the head and neck: Clinical and pathological considerations. 2 nd Edition. Baltimore, Williams & Williams, 1979.

3. Cutler S J, Young J L: Third National Cancer Survey: Incidence data. Natl Cancer Inst Monog 1975; 41: 1-454.
4. Scanlon P, Rhodes R, Woolner L, Devine K, Mebean J: Cancer of the nasopharynx. Am J Roentgenol 1967; 99: 313-325.
5. Frezza G, Barbieri E, Emiliani E, Silvano M, Babini L: Patterns of failure in nasopharyngeal cancer treated with megavoltage irradiation. Radioth Oncol 1986; 5: 287-294.
6. Mesic J B, Fletcher G H, Goepfert H: Megavoltage irradiation of epithelial tumors of the nasopharynx. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981; 7: 447-453.
7. Schabinger PR, Reddy S, Hendrickson F R, Phillips R L, Saxena V: Carcinoma of the nasopharynx: Survival and patterns of recurrence. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985; 11: 2081-2084.
8. Fletcher G H, Million R R: Malignant tumors of the nasopharynx. Am J Roentgenol 1965; 93: 44-55.
9. Meyer J E, Wang CC: Carcinoma of the nasopharynx: factors influencing results of therapy. Radiology 1971; 100: 385-388.
10. Hoppe R T, Goffinet D R, Bagshaw M A: Carcinoma of the nasopharynx 18 years experience with megavoltage radiation.
11. Nigro N D, Vaitkevicius VK, Considine B: Combined therapy for cancer of the anal canal. A preliminary report. Dis Col Rec 1974; 17: 354-356.
12. TNM Classification of Malignant Tumors. U I C C. Geneva, 1974.
13. Kaplan EL, Meier P: Non parametric estimation for incomplete observations, J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-481.
14. Bedwinek J M, Perez C A, Keys D J: Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx. Cancer 1980; 45: 2725-2729.
15. Petrovich Z, Cox J, Mackintosh R, et al: Radiotherapy in the management of advanced carcinoma of the nasopharynx. Abstract RSNA. Dallas, Texas, Nov. 1980.