

TRATAMENTO DO CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO LOCALMENTE AVANÇADO COM QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA OU PRÉ-RADIOTERAPIA

MÔNICA E. STRAMARE PEREIRA¹, RAPHAEL SEMCHECHEN FILHO²,
MARILENE L. MADSEN CUNHA³

Hospital Evangélico e Centro de Oncologia – Curitiba, PR

RESUMO

Os autores analisam os 25 casos considerados avaliáveis, dos 51 incluídos no estudo, nos quais se utilizou quimioterapia com **cisplatino**, **mitomicina-C** e **bleomicina**, em esquema ambulatorial, em pacientes virgens de tratamento. Obteve-se 4% de resposta completa (RC), 64% de resposta parcial (RP), 20% de estabilização da doença (ED) e 12% de sem resposta (SR). A sobrevida média dos casos que obtiveram resposta objetiva (RC+RP) foi de 8,2 meses, que foi igual à encontrada no grupo que não respondeu satisfatoriamente (ED+SR). A sobrevida de um grupo-controle histórico submetido apenas à radioterapia e/ou cirurgia foi de 8,8 meses. A diferença não foi significativa.

UNITERMOS: câncer de cabeça e pescoço, quimioterapia

INTRODUÇÃO

Para os casos de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço localmente avançados, o tratamento com cirurgia e radioterapia não proporciona controle tumoral adequado, ocorrendo recidivas locais em mais de 60% dos casos, com metástases à distância em 20 a 30% dos casos e uma sobrevida não satisfatória (0 a 40%)¹⁻².

Até há pouco tempo, a quimioterapia estava reservada apenas para os casos avançados e recidivados. Respostas com drogas isoladas, como o **methotrexate**, a **bleomicina** e a **cisplatino**, têm sido obtidas em aproximadamente 40% dos casos³⁻⁵, porém são de pequena duração (dois a três meses)⁶⁻⁷.

Recentemente, tem sido bastante estudada a quimioterapia combinada prévia ao tratamento definitivo (cirurgia ou radioterapia) nos estádios III e IV da doença, devido aos seguintes fatores: a) as drogas chegam melhor ao tecido tumoral ainda não-tratado, com vascularização intacta, do que naqueles previamente operados e/ou irradiados, onde há fibrose abundante; b) há melhor tolerância ao tratamento quimioterápico, em pacientes sem tratamento prévio, com bom **perfor-**

mance status; c) há melhores condições locais para o tratamento definitivo após citorredução no tumor primário e nas metástases ganglionares; d) ocorre erradicação de metástases subclínicas⁸.

Com o presente estudo objetivamos avaliar a resposta dos pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço, localmente avançados e virgens de tratamento, atendidos em nosso Serviço, a um esquema utilizado ambulatorialmente, com toxicidade tolerável e com intenção pré-operatória ou pré-radioterapia. Visamos também comparar a sobrevida deste grupo de pacientes com um grupo controle histórico, com características semelhantes, tratado de modo convencional: radioterapia com ou sem cirurgia.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre dezembro de 1982 e junho de 1986, 51 pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço, virgens de tratamento, foram incluídos no presente estudo. Todos os casos foram submetidos à biópsia para comprovação anatomopatológica de carcinoma epidermóide. Previamente, os casos foram analisados pelo cirurgião

^{1, 3}Oncologista Clínico. ²Cirurgião de Cabeça e Pescoço. Agradecimentos: ao Dr. Celso Aramis Polowski, radioterapeuta da Clínica Paranaense de Tumores e à Prof.^a Zélia Milleo Pavão, bioestatística da Universidade Federal do Paraná. Endereço para correspondência: ¹Rua Alfredo Angelo Sampaio, 2338 – Curitiba, PR

de cabeça e pescoço do Serviço e estadiados pelo sistema TNM⁹, como estádios III e IV, sem comprometimento à distância (Mo).

Clinicamente, foram avaliados da seguinte forma: anamnese e exame físico completos, exame hematológico, provas de funções hepática e renal, eletrocardiograma, radiografia de tórax e outros exames, quando estes se fizeram necessários. O **performance status** deveria ser maior que 50%.

O tratamento consistiu de três ciclos de quimioterapia com **cisplatinum**, na dose de 50mg/m² no D₁, mitomicina-C na dose de 6mg/m² no D₁ e bleomicina na dose de 15mg nos D₁, D₈ e D₁₅, realizados ambulatoriamente, sendo que, para a administração do **cisplatinum**, foram realizadas hidratação e diurese com manitol. Cada ciclo foi repetido a cada 21 dias.

Duas ou três semanas após o término do 3º ciclo, os pacientes foram reavaliados loco-regionalmente para a observação da resposta obtida. Resposta completa (RC) foi considerada como a regressão total de toda a doença clinicamente detectável; resposta parcial (RP) foi admitida quando houve regressão do tumor em 50% ou mais; estabilização da doença (ED) consistiu em uma regressão menor que 50% ou a própria estabilização da doença, sendo que a progressão da doença foi considerada sem resposta (SR).

Dependendo da ressecabilidade do tumor e da aceitação do paciente, os casos foram encaminhados à cirurgia e/ou radioterapia.

Seguindo-se à cirurgia e/ou radioterapia os pacientes foram reavaliados quanto aos resultados do tratamento definitivo e, então, seguidos a cada três meses.

O grupo-controle consistiu de 15 casos, tratados entre 1970 e 1980, com características semelhantes ao grupo submetido à quimioterapia, porém tratado conforme o protocolo da época, ou seja, com radioterapia exclusiva ou radioterapia pré e/ou pós-operatória. Foram considerados avaliáveis os casos que completaram o tratamento proposto e que permaneceram em seguimento por um tempo mínimo de seis meses.

As características dos pacientes são mostradas na Tabela 1.

A sobrevida foi considerada desde o diagnóstico até o óbito ou até a última consulta.

A técnica radioterápica usada para o câncer de cabeça e pescoço não variou desde 1970 até nossos dias, abrangendo, portanto, o controle histórico e o grupo estudado. O aparelho usado foi um Acelerador Linear de 4MeV. A dosagem em questão de 4000-5000cGy — cervicofacial, sendo destes 4.000cGy em campo abrangente e

TABELA 1 — Características dos pacientes

	Quimioterapia	Controle Histórico
Número de casos	29	15
Idade média (anos)	55,8	56,1*
SÍTIO PRIMÁRIO (nº de casos)		
Cavidade oral	10	6
Orofaringe	10	2
Laringe	—	3
Hipofaringe	8	2
Outro	1	2
TUMOR PRIMÁRIO		
T _x **	1	—
T ₃	28	15
T ₄	—	—
T ₀	5	2
N _{1b}	17	8
N _{2b}	4	4
N ₃	3	1

* A média de idade foi considerada em 14 casos (em um caso não se obteve a idade do paciente)

** Tumor primário não-determinado, T_x

mais 1.000cGy com proteção de medula cervical. No local do tumor primário aplicaram-se 2000 cGy tendo-se recorrido ainda, em casos específicos, ao reforço de mais 1000 cGy no foco primitivo. Os campos utilizados para este tipo de lesão corresponderam à área do tumor primário e suas drenagens. O tempo de irradiação foi de quatro a seis semanas, com doses/dia de 200cGy, tendo-se usado ainda a técnica de irradiação mais intensa no lado comprometido, conforme cada indicação em separado.

O teste estatístico utilizado para o estudo da significância da sobrevida foi o do **U de Mann-Whitney**.

RESULTADOS

No grupo submetido à quimioterapia, dos 51 pacientes incluídos no estudo, foram considerados avaliáveis 29. Treze pacientes abandonaram o tratamento antes de completar os três ciclos; três pediram transferência do tratamento para outra localidade; seis pacientes não chegaram a iniciar o tratamento. Dos 29 pacientes avaliáveis, 26 (89,7%) eram do sexo masculino e três (10,3%) do feminino.

Após os três ciclos de quimioterapia foram reavaliados quanto à resposta 25 pacientes (qua-

tro pacientes não retornaram após completarem os três ciclos do tratamento). Destes 25 pacientes, um paciente (4%) obteve RC; 16 (64%) obtiveram RP; em quatro pacientes (16%) a resposta foi de 90% ou mais de regressão tumoral; cinco (20%) obtiveram ED ou resposta menor que 50% de regressão tumoral e em três (12%) não ocorreu resposta (SR).

TABELA 2 — Resposta relacionada às características dos pacientes

CARACTERÍSTICA	RESPOSTA			
	RC	RP	ED	SR
SÍTIO TUMOR PRIMÁRIO				
desconhecido		1		
cavidade oral	1	5	1	1
orofaringe		4	3	1
hipofaringe		6	1	1
ESTADIAMENTO TUMOR PRIMÁRIO				
T _x		1		
T ₃	1	15	5	3
N ₀		2	1	
N _{1a}	1			1
N _{1b}		10	3	2
N _{2b}		2		
N ₃		2	1	

*25 casos foram avaliados quanto à resposta ao tratamento

A Tabela 2 relaciona o tipo de resposta com as características tumorais.

O paciente que obteve RC foi encaminhado à radioterapia, porém na ocasião da reavaliação, após o tratamento irradiante, apresentava progressão da doença, com posterior evolução para óbito. A sobrevida alcançada foi de 11 meses.

Dos 16 pacientes que obtiveram RP, um caso foi a óbito por infecção pulmonar, antes de realizar o tratamento cirúrgico proposto; dois casos abandonaram o tratamento antes de iniciar a radioterapia; três casos foram submetidos à cirurgia, sendo que em um destes o estudo anatomopatológico da peça cirúrgica revelou ausência de tumor residual. Este paciente realizou mais três ciclos de quimioterapia após a cirurgia e se encontra sem evidência de doença, com sobrevida maior que 12 meses. O segundo caso foi a óbito no pós-operatório por broncopneumonia bilateral. O terceiro caso foi submetido a ressecção tumoral não-radical com posterior radioterapia, evoluindo para óbito, com sobrevida igual a

12 meses. Dos 10 casos irradiados entre aqueles que obtiveram RP, quatro pacientes apresentaram progressão tumoral logo após o término da radioterapia, com sobrevida média de cinco meses (três-nove meses). Quatro pacientes encontram-se ainda em tratamento radioterápico. Um paciente obteve RC após a radioterapia e encontra-se vivo com sobrevida maior que seis meses. Um paciente abandonou o seguimento após a radioterapia.

Entre os cinco pacientes cuja resposta foi classificada como ED, um paciente abandonou o tratamento e quatro foram submetidos a tratamento radioterápico, dos quais um foi a óbito por broncopneumonia; dois encontram-se vivos com sobrevida média de 6,5 meses e um paciente foi a óbito por progressão tumoral após 22 meses.

Os três pacientes SR foram a óbito após o tratamento radioterápico, com sobrevida média de 6,6 meses (cinco a oito meses).

A Tabela 3 discrimina o tipo de resposta após o tratamento cirúrgico ou radioterápico.

Quanto à sobrevida dos casos que obtiveram resposta objetiva (RC+RP) à quimioterapia e que completaram o tratamento proposto (radioterapia e/ou cirurgia) — 13 pacientes — obteve-se uma sobrevida média de 8,2 meses (quatro a 12 + meses). Neste grupo, seis pacientes permanecem vivos.

TABELA 3 — Resposta ao tratamento local após a radioterapia ou cirurgia (25 casos)

TRATAMENTO	RESPOSTAS*			
	RC	RP	ED	SR
Radioterapia	4			8
Cirurgia	1	1		

*11 casos não foram avaliáveis

Entre o grupo que não respondeu satisfatoriamente (ED+SR) mas que completou o tratamento proposto, a sobrevida média foi de 8,2 meses (três a 22 meses). Este grupo foi de sete pacientes e todos foram a óbito.

No grupo-controle histórico, a sobrevida média entre os 15 casos selecionados foi de 8,8 meses (um a 20 meses).

A diferença na sobrevida entre os dois grupos não é significativa ($\alpha = 0,05$).

Quanto à toxicidade ao tratamento, não se observou grande intolerância na maioria das vezes. Apenas dois pacientes apresentaram vômitos moderados e a maioria queixou-se de mal-estar

discreto. Não foi registrada toxicidade pulmonar pela bleomicina, nem renal pelo **cisplatinum** que obrigasse à suspensão do tratamento. A toxicidade que mais chamou a atenção foi uma hipersensibilidade cutânea, com prurido e lesões de pele, provavelmente relacionados com a bleomicina, o que obrigou à suspensão da droga em três casos. Em nenhuma ocasião houve leucopenia ou plaquetopenia que obrigasse a prorrogação do intervalo entre as doses nos três ciclos realizados com mitomicina-C, com três semanas de intervalo.

DISCUSSÃO

Na tentativa de melhorar os resultados no tratamento do câncer localmente avançado de cabeça e pescoço e com o conceito multidisciplinar, utilizando-se a quimioterapia de indução antes do tratamento definitivo, têm-se utilizado mais comumente esquemas com **cisplatinum**, metotrexate e bleomicina. Na maioria dos trabalhos publicados, a resposta tem variado entre 40 e 100%. Esta ampla variação pode ser justificada pelas diferentes combinações de drogas e doses utilizadas, sítio do tumor primário, extensão da metástase e diferenciação tumoral.

Em relação à resposta objetiva (RC+RP) obtida neste estudo (68%), ela foi inferior aos 90% obtidos por Israel **et al**, que utilizaram a mesma combinação de drogas¹⁰, porém dentro da média de respostas obtidas para a quimioterapia de indução: 70%¹¹, 65%¹², 53%¹³, 48%¹⁴, e 52%¹⁵.

O que tem sido questionado, principalmente em nosso meio, é o real benefício, em termos de sobrevida, que tratamentos economicamente dispendiosos têm proporcionado a este tipo de pacientes.

Quanto à sobrevida nos casos estudados, não obtivemos diferença estatística significativa ($\alpha = 0,05$) entre o grupo tratado que respondeu, o grupo tratado que não respondeu e o controle histórico. Este resultado está de acordo com a maioria dos estudos publicados⁸. Entretanto, alguns autores, utilizando esquemas semelhantes, conseguiram obter, claramente, vantagens na sobrevida em relação à radioterapia isolada¹⁶.

Recentemente, Al-Sarraf e cols.¹⁷ têm obtido resposta objetiva maior que 90%, com uma resposta completa de 54% utilizando **cisplatinum** e fluorouracil, em infusão contínua por 120 horas, três ciclos pré-cirurgia ou radioterapia, com significativa vantagem na sobrevida em 18 meses.

Frente a estes resultados, pensamos que esteja estabelecido o uso da quimioterapia combinada como tratamento de indução antes do trata-

mento definitivo, para os casos localmente avançados.

Chamou-nos a atenção especialmente a dificuldade de manter os pacientes em tratamento, fazer com que aceitassem a fase seguinte (cirurgia ou radioterapia), ou mesmo que retornassem para reavaliação, após terminados os três ciclos de tratamento, principalmente naqueles casos em que a melhora subjetiva foi significativa.

SUMMARY

Twenty-five patients were considered suitable for assessment among 51 included in the study which used chemotherapy with cis-platinum, mitomycin-C and bleomycine in the outpatient department. The patients had not undergone any previous treatment. The results obtained were as follows: 4% of complete response, 64% of partial response, 20% of stable disease and 12% of no response. Survival in cases which presented an objective response (CR+PR) was of 8.2 months, which is the same found in the group which did not show a satisfactory response (DS+AR). Survival in a group of historical control which had undergone only radiotherapy and/or surgery was of 8.8 months. The difference was not significative.

UNITERMS: head and neck cancer, chemotherapy

Referências bibliográficas

1. Cachin Y, Eschwege F: Combination of radiotherapy and surgery in the treatment of head and neck cancers. *Cancer treat. Rev.* 1975; 2: 177-91.
2. Probert JC, Thompson RW, Bagshaw MA: Patterns of spread of distant metastases in head and neck cancer. *Cancer.* 1974; 33: 127-33.
3. Leone LA, Albala MM, Rege VB: Treatment of carcinoma of the head and neck with intravenous methotrexate. *Cancer.* 1968; 21: 828-37.
4. Carter SK: The chemotherapy of head and neck cancer. *Semin. Oncol.* 1977; 4: 413-24.
5. Hong WK: Schaefer S, Issel B, et al. A prospective randomized trial of Methotrexate versus Cisplatinum in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1982; 1: 202. (Abstract)
6. Blum RH Carter SK, Agre K: A clinical review of Bleomycin-A new antineoplastic agent *Cancer.* 1973; 31: 903-914.
7. Woods RL, Foy RM, Tatter Sall, MHN: Methotrexate treatment for squamous cell head and neck cancer: dose response evaluation. *Brit. Med. J.* 1972; 282: 600-602.
8. Hong WK, Bromer R: Chemotherapy in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 1983; 308: 75-79.
9. UICC (Union Internationale Contre le Cancer). TNM - Classification of Malignant Tumors, 3^a ed, M.H. Harmer, Geneva; 1978; 17-38.
10. Israel L, et al: Head and Neck Cancers - 57 Patients treated with Cisplatinum and continuous Bleomycin; 53 patients treated with Cisplatinum, Mitomycin-C and continuous Bleomycin. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1982; 1: C-779.
11. Kraut M, et al: Cisplatinum, Bleomycin and Methotrexate therapy prior to surgery and radiation in advanced squamous

- cell carcinoma of the head and neck. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1982; 1: C-760.
12. Glick JH, et al: The adjuvant treatment of inoperable stage III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck with platinum and Bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy. *Cancer.* 1980; 46 (9): 1919-1924.
 13. Wolf GT, Makuch RW: Preoperative Cis-diamine Dichloride Platinum (II) and Bleomycin in patients with head and neck squamous carcinoma: toxicity and tumor response. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1980; 21: 400.
 14. Glick JH, et al: Adjuvant treatment of inoperable stage III and stage IV epidermoid carcinoma of the head and neck with Platinum and Bleomycin infusions prior to definitive radiotherapy; a Radiation Therapy Oncology group Pilot Study. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* 1980; 21: 473.
 15. Al-Sarraf et al: The adjuvant use of Cis-Platinum, Oncovin and Bleomycin (COB) prior to surgery and/or radiotherapy in untreated epidermoid cancer of the head and Neck. *Adjuvant Therapy of Cancer II, Proceedings of the Second International Conference on the adjuvant Therapy of Cancer Held in Tucson, AZ, 28-31 March, 1979.* Jones SE, Salmon S.E. ed New York, Grune and Stratton, 674 p.p., 1979.
 16. Penacchio TL et al: Combination of cisplatinum and Bleomycin prior to surgery and/or radiotherapy alone for treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head neck, *Cancer.* 1982; 59: 2795-2801.
 17. Rooney M, et al: Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three course induction therapy with 120-ham, S/FU infusion and cis-Platinum. *Cancer.* 1985; 1123-1128.