

QUIMIOTERAPIA PRIMÁRIA EM CARCINOMA AVANÇADO DE CABEÇA E PESCOÇO

JUVENAL ANTUNES DE OLIVEIRA FILHO¹, FERNANDO MEDINA DA CUNHA¹,
WERNER ROEDEL SCHLUPP², HONÓRIO CHIMINAZZO JUNIOR²,
LUDMILLA MEDINA DA CUNHA².

Centro de Oncologia Campinas – Campinas, S.P.

RESUMO

Os autores relatam os resultados de um estudo piloto de quimioterapia primária com associação de Cisplatina e Bleomicina ambulatorial no câncer avançado de cabeça e pescoço. Após 2 ciclos de quimioterapia, os pacientes foram encaminhados para radioterapia. Dos 46 pacientes que receberam inicialmente a quimioterapia, 34,7% tiveram resposta objetiva, com sobrevida estatisticamente maior em relação aos que não responderam, mediana de 28 e 13 meses respectivamente ($p = 0,0031$). Após a radioterapia a taxa de resposta objetiva subiu para 63,6% com sobrevida mediana de 28 meses para os que responderam e de 8 meses para os que não responderam ($p = 0,027$). A conclusão foi de que os carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço são tumores sensíveis à quimioterapia como tratamento primário, justificando-se estudos prospectivos e randomizados.

UNITERMOS: Quimioterapia primária, câncer de cabeça e pescoço.

INTRODUÇÃO

O papel da quimioterapia no tratamento dos tumores avançados da cabeça e pescoço, estádios III e IV, tem sido recentemente reconsiderado. Antes usada como tratamento paliativo nos casos que não conseguiram resposta à radioterapia ou recidivaram após cirurgia e/ou radioterapia, hoje a quimioterapia é considerada como opção terapêutica primária, realizada antes do tratamento local com radioterapia e/ou cirurgia. O conceito de indução de resposta tumoral com quimioterapia antes de um tratamento local definitivo no caso dos tumores da cabeça e pescoço tem sua razão de ser porque a taxa de resposta nos pacientes não tratados previamente é bem maior do que nos casos de recidiva^{1,2}. As respostas são geralmente rápidas, levando à diminuição da dor e melhorando a capacidade do paciente de se alimentar, havendo sempre melhora do estado geral e nutricional. A redução do volume tumoral facilita a cirurgia, tornando tumores antes irresssecáveis em ressecáveis. O planejamento radioterápico também é facilitado e existe sempre a possibilidade de diminuição de eventuais metástases à distância. As respostas têm variado de 60 até 96%, principalmente com as combinações de Cisplatina e Fluorouracil por infusão contínua^{1, 3, 4, 5, 6, 7}.

Recentemente tivemos a oportunidade de relatar resultados de um estudo piloto realizado na nossa Instituição no qual foram tratados 22 pacientes e onde obtivemos uma taxa de resposta objetiva de 74% (remissão completa mais parcial, em conjunto). Essa taxa de resposta foi obtida após o tratamento de indução com quimioterapia seguido de radioterapia⁸. Mais recentemente alguns trabalhos têm relatado a importância da resposta à quimioterapia como fator prognóstico devido ao fato de pacientes que responderam à quimioterapia apresentarem respostas completas após tratamento local em número significativamente superior àqueles que não responderam, tendo em consequência uma sobrevida maior^{1,6}. Em recente publicação, Ensley⁹ usando quimioterapia de indução seguida de cirurgia e/ou radioterapia observou que os pacientes que respondem à quimioterapia provavelmente serão aqueles que responderão a radioterapia subsequente. Nesse trabalho, de 42 pacientes que mostraram resposta parcial à quimioterapia, 41 também responderam à radioterapia levando a um índice de resposta de 97,6%, sugerindo, portanto, que pacientes com câncer de cabeça e pescoço inicialmente sensíveis à quimioterapia de indução serão também sensíveis à radioterapia. A proposição do nosso trabalho mencionado anteriormente era prosseguir

¹Oncologista Clínico. ²Radioterapeuta. Trabalho apresentado no IV Simpósio Internacional de Atualização Antineoplásica, realizado em Águas de São Pedro, S.P., 7-8 de dezembro de 1985. Endereço para correspondência: ¹Rua Alberto de Salvo, 311. Campinas, S.P. 13083.

com o estudo prospectivo e randomizado após o estudo piloto mas, de comum acordo com o Departamento de Radioterapia, decidimos tratar mais 20 pacientes para observação de um tempo de sobrevivência maior e tentar um "follow-up" mínimo de 1 ano para cada paciente antes de iniciar um estudo prospectivo e randomizado.

MATERIAL E MÉTODOS

Quarenta e sete pacientes entraram no estudo, todos eles portadores de carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço sendo que todos foram avaliados para toxicidade, 46 para resposta a quimioterapia e 44 foram estudados para resposta ao tratamento combinado e sobrevivência. Dezesesseis pacientes apresentavam tumor de hipofaringe, 11 tumor na orofaringe, 7 na região supraglótica, 5 na rinofaringe, 3 na língua, 2 na base da língua, 2 na fossa nasal e 1 na cavidade oral. A quimioterapia foi administrada ambulatorialmente segundo método já publicado^{8, 10}. Constatou-se de Cisplatina 50 mg/M² IV associada a Bleomicina 30 unid. IV, sendo que a Cisplatina foi feita a intervalos de 2 semanas por 4 doses e a Bleomicina a intervalos semanais num total de 8 doses. Após o término da quimioterapia o paciente foi encaminhado para tratamento local com radioterapia num total de 7000-7800 rads no tumor primário com Cobalto e as áreas de drenagem com elétrons de 7 ou 10 MeV de Acelerador Linear segundo técnica já descrita em publicação anterior⁸. A avaliação de resposta foi clínica ou radiológica, segundo os critérios propostos pela Organização Mundial de Saúde de remissão completa (RC), remissão parcial (RP), estabilização da doença (DE) e progressão da doença (DP)¹¹.

RESULTADOS

Dos 47 pacientes que entraram nesse protocolo 46 foram avaliados para resposta à quimioterapia e desses, 16 (34,7%) pacientes apresentaram resposta objetiva (RC + RP) sendo que 12 (26%) apresentaram resposta parcial e 4 (8,6%) resposta completa. Vinte e oito pacientes tiveram doença estabilizada e 2 pacientes tiveram doença em progressão. Após a radioterapia, que foi realizada em 44 pacientes, tivemos 28 (63,6%) com resposta objetiva sendo que 17 (38,6%) com resposta completa e 11 (25%) com resposta parcial. Dezesesseis pacientes foram considerados sem resposta objetiva, 14 (31,8%) com doença estabilizada e 2 pacientes (4,6%)

TABELA 1 – TAXA DE RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA ISOLADA E À COMBINAÇÃO QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA

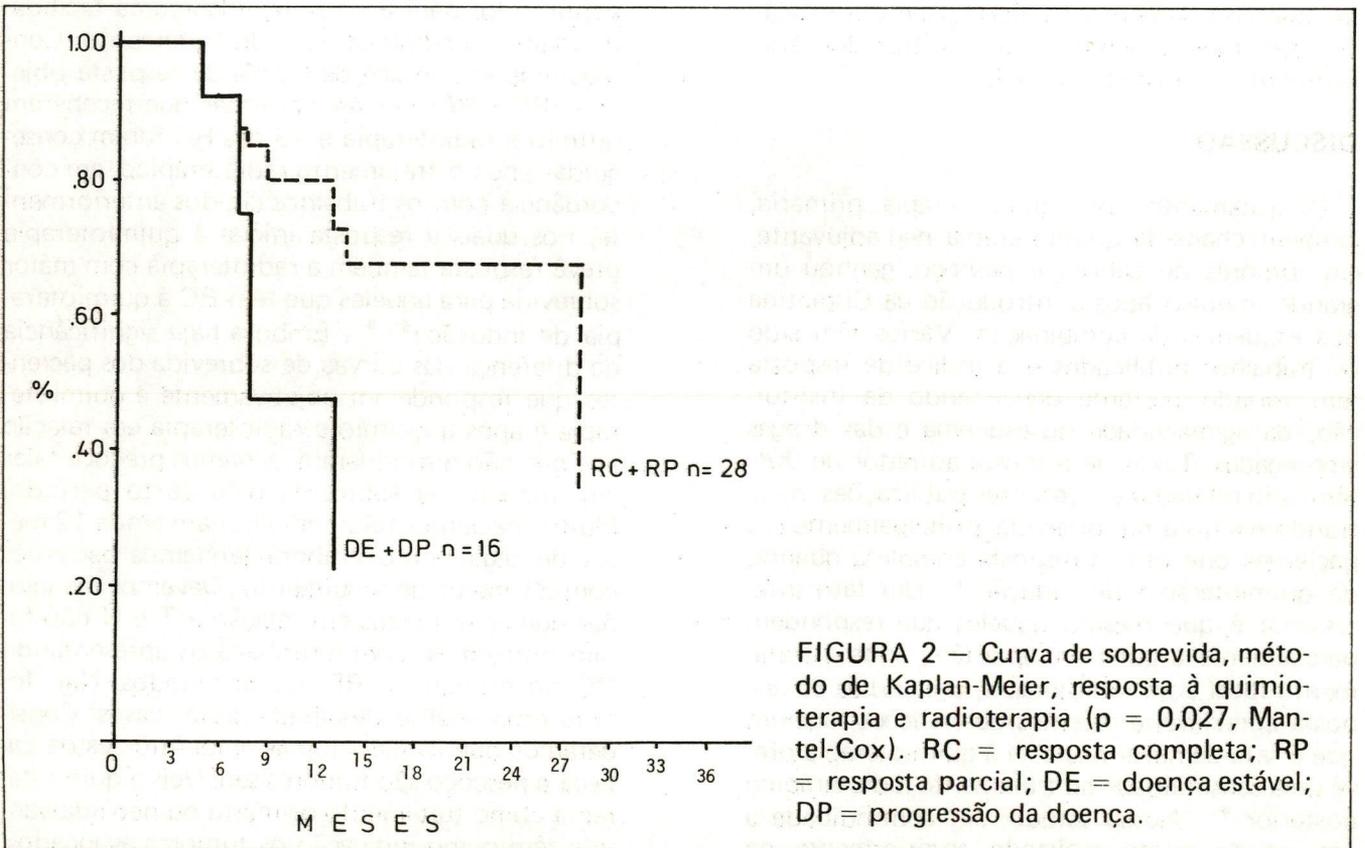
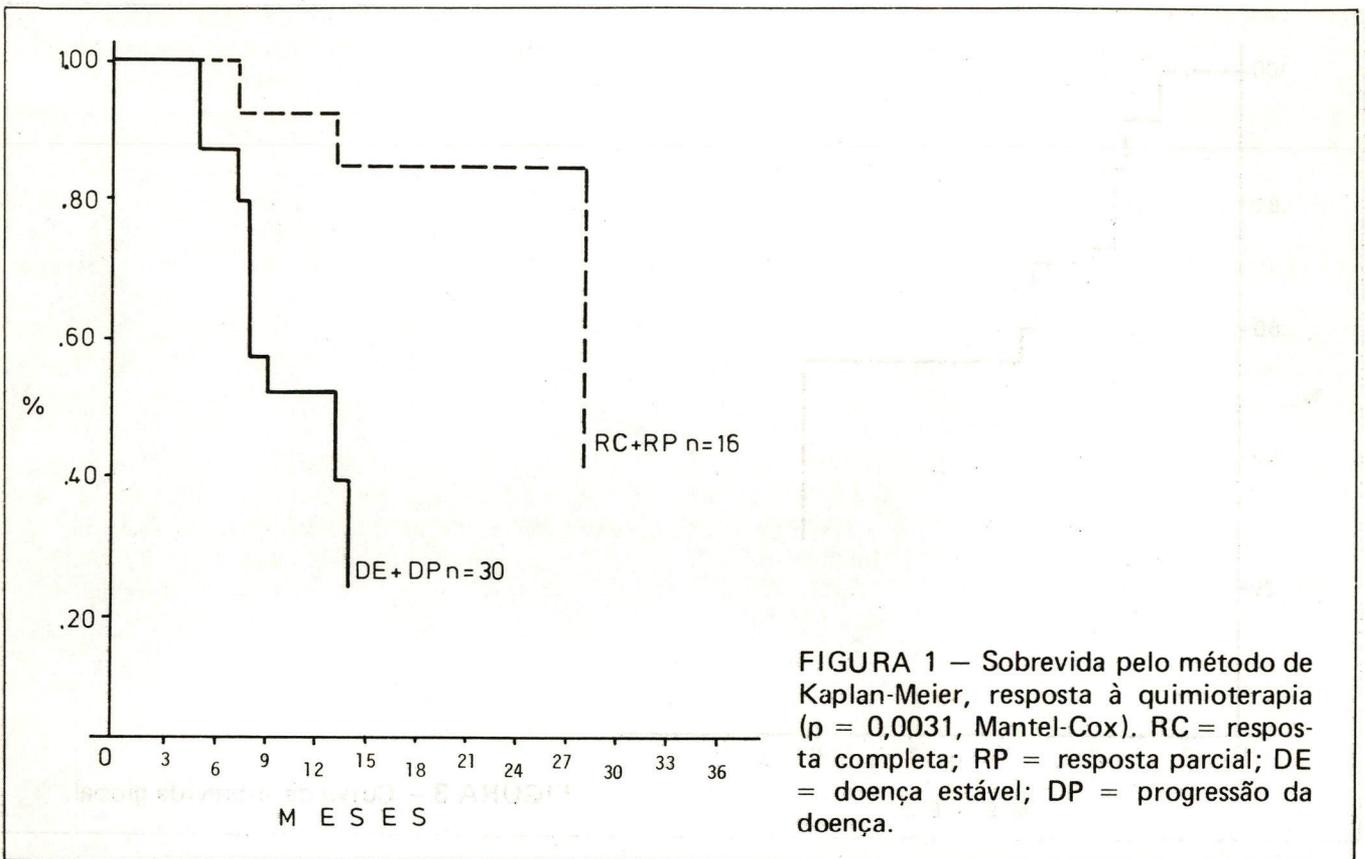
RESPOSTA	QT (%)	QT/RT (%)
RC	4 (8,6)	17 (38,6)
RP	12 (26)	11 (25)
DE	28 (60,8)	14 (31,8)
DP	2 (4,3)	2 (4,6)
	RC + RP * 34,6% (46 pacientes)	RC + RP * 63,6% (44 pacientes)

com doença em progressão (Tabela 1). Dos 17 pacientes que obtiveram RC, 10 estão sem evidência de doença, 4 morreram pelo tumor, sendo 3 com recidivas loco-regionais e 1 com doença em linfonodo loco-regional; 3 morreram por causas não tumorais.

Dos 11 pacientes que tiveram resposta parcial, 2 mantêm essa resposta com 7 e 20 meses, 5 morreram com doença em progressão, 3 estão vivos com doença em atividade e 1 morreu de causa desconhecida. Portanto, a resposta objetiva global (RC + RP) foi de 63,6% sendo inferior à publicada pelo nosso grupo anteriormente. A sobrevivência (calculada pelo método de Kaplan-Meier) dos pacientes que tiveram resposta objetiva à quimioterapia foi superior em relação aos que não responderam, com mediana de 28 meses e 13 meses, respectivamente ($p = 0,0031$, teste de Mantel-Cox) (Figura 1). Após a radioterapia, a sobrevivência mediana para os que responderam foi de 28 meses e de 8 meses para os que não apresentaram resposta ($p = 0,027$, teste de Mantel-Cox) (Figura 2). A curva de sobrevivência global está na Figura 3. A sobrevivência mediana global foi de 28 meses. O esquema foi considerado moderadamente tóxico como mostramos na Tabela 2. A gravidade maior foi em relação a insuficiência renal irreversível em um paciente e

TABELA 2 – TOXICIDADE À COMBINAÇÃO CISPLATINA E BLEOMICINA

TIPO	NÚMERO	%
NÁUSEAS	39	82
VÔMITOS	35	74
DIARRÉIA	6	12,8
HIPERPIGMENTAÇÃO	6	12,8
ALOPECIA	6	12,8
FIBROSE PULMONAR	2	4,2
INS. RENAL IRREVERSÍVEL	1	2,1



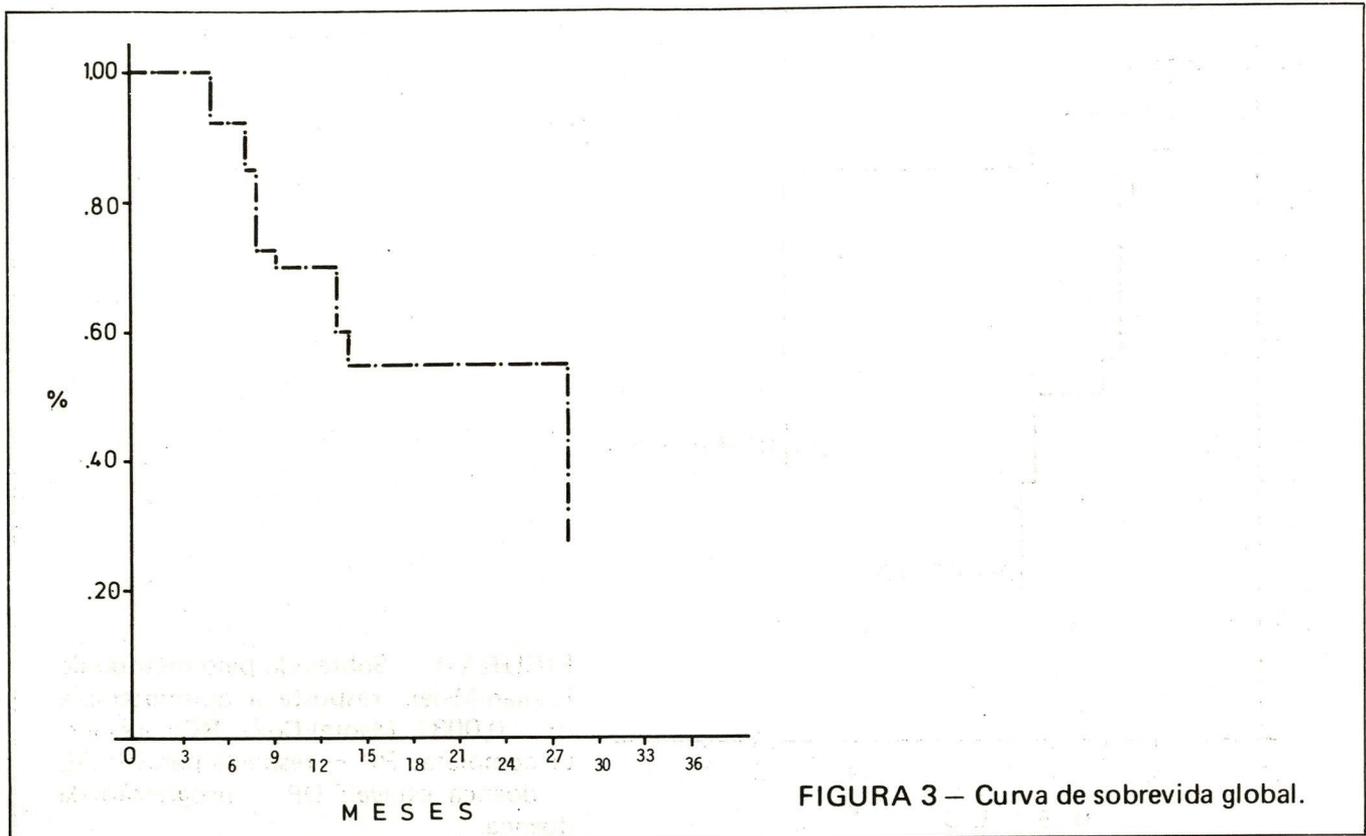


FIGURA 3 — Curva de sobrevivência global.

casos de fibrose pulmonar manifesta após o término do tratamento. Quanto à radioterapia, não se observou aumento da toxicidade em relação aos pacientes somente irradiados, tratados anteriormente na nossa Instituição.

DISCUSSÃO

O tratamento com quimioterapia primária, também chamada quimioterapia neo-adjuvante, em tumores de cabeça e pescoço, ganhou um grande impulso após a introdução da Cisplatina nos esquemas de combinação. Vários têm sido os trabalhos publicados e o índice de resposta tem variado bastante dependendo da Instituição, da agressividade do esquema e das drogas empregadas. Taxas de resposta ao redor de 90% têm sido relatadas em recentes publicações, mostrando melhora na sobrevivência, principalmente em pacientes que obtêm resposta completa quando da quimioterapia de indução⁶. Um fato interessante é que mesmo aqueles que respondem parcialmente à quimioterapia têm, após o tratamento local com radioterapia, um índice de resposta apreciável e recentes observações sugerem que o fato de haver resposta à quimioterapia prevê uma sensibilidade ao tratamento radioterápico posterior⁹. Nosso estudo, em continuidade a um estudo piloto realizado anteriormente na

nossa Instituição, combinou a Cisplatina e Bleomicina, administradas em regime ambulatorial, permitindo, para a nossa realidade, uma facilidade maior na administração do tratamento. Conseguimos um índice de 63,6% de resposta objetiva (RC + RP) em 44 pacientes que receberam químico e radioterapia e 13 das RC foram conseguidas após o tratamento radioterápico, em concordância com os trabalhos citados anteriormente, nos quais a resposta inicial à quimioterapia prevê resposta também à radioterapia com maior sobrevivência para aqueles que têm RC à quimioterapia de indução^{6,9}. Embora haja significância na diferença das curvas de sobrevivência dos pacientes que responderam objetivamente à quimioterapia e após a químico e radioterapia em relação aos que não responderam, achamos precoce falar em impacto na sobrevivência pelo curto período. Muitos pacientes não completaram ainda 12 meses de seguimento embora tenhamos pacientes com 31 meses de seguimento. Devemos mencionar que as respostas em relação a T e N não foram uniformes, com muitos casos apresentando RC no primário e RP nos linfonodos. Não foi feita uma análise detalhada destes casos. Consideramos que os carcinomas epidermóides da cabeça e pescoço são tumores sensíveis à quimioterapia como tratamento primário ou neo-adjuvante e têm como indicação os tumores avançados,

facilitando o trabalho do cirurgião e do radioterapeuta no tratamento radical com finalidade curativa. Atualmente estamos conduzindo novo estudo com a combinação de Cisplatina e Fluorouracil em regime ambulatorial, prospectivo e randomizado com pacientes tratados somente com radioterapia.

SUMMARY

The results of a pilot study of primary chemotherapy for outpatient use of Cisplatin and Bleomycin in advanced head and neck cancer are discussed. After 2 cycles of chemotherapy patients were taken to radiotherapy. Of 46 patients initially treated with chemotherapy 34,7% had objective response with a median survival of 28 months, the median survival being 13 months for the non-responders ($p = 0,0031$). After radiotherapy the objective response was 63,6%, with a median survival of 28 months for responders and 8 months for non-responders ($p = 0,027$). It was concluded that epidermoid carcinomas of head and neck are sensitive to chemotherapy as primary treatment and prospective and randomized studies are needed.

UNITERMS: *Primary chemotherapy; head and neck cancer.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Chiuten, D Vogl, SE Kaplan, BH et al: Effective outpatient combination chemotherapy for advanced cancer of the head and neck. *Surg. Gyn.* 1980; 151: 659.
- 2 - Kish, J Decker, D Bergsman, et al: Preliminary reports of treatment of recurrent squamous carcinoma of head and neck with cis-platinum (CACP) + 5-FU infusion vs. CACP + 5-FU bolus. *ASCO*, 1983; C-636, 163.
- 3 - Baker, SR: Preoperative cisplatin and bleomycin therapy in head and neck squamous carcinoma. Prognostic factors for tumor response. *Arch. Otolaryngol.* 1981; 107: 683.
- 4 - Kish, J Drelichman, A Jacobs, J et al: Clinical trial of cisplatin and 5-FU infusion as inital treatment for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Trea. Rep.* 1982; 66: 471.
- 5 - Panettiere, FJ Lane, M Lehane, D: Effectiveness of new outpatient program utilizing CACP in the chemotherapy of advanced epidermoid head and neck tumors. *ASCO* 1968; C-416, 410.
- 6 - Schwert, R Jacobs, JR Crissman, J et al: Improved survival in patients with advanced head and neck cancer achieving complete clinical response to induction chemotherapy. *ASCO* 1983; C-619, 159.
- 7 - Weaver, A Fleming, A Kish, J et al: Cis-platinum and 5-fluorouracil as induction therapy for advanced and neck cancer. *Am. J. Surg.* 1982; 144: 445.
- 8 - Oliveira Filho, JA Cunha, FM Chiminazzo Jr., H et al: Estudo piloto de quimioterapia ambulatorial com Bleomicina e Cisplatina em carcinoma avançado de cabeça e pescoço. *Rev. Paul. Med.* 1985; 103 (1): 32.
- 9 - Ensley, JF Jacobs, JR Weaver, A et al: Correlation between response to Cisplatinum - Comination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. *Cancer* 1984; 54: 811.
- 10 - Oliveira Filho, JA Cunha, FM: Uso ambulatorial de Cisplatina. Considerações preliminares. *Rev. Paul. Med.* 1983; 101: 199.
- 11 - Miller, AB Hoogstraten, B Staquet, M et al: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207.