
Valor da Quimioterapia no Câncer Avançado da Cabeça e Pescoço

Marcos Brasilino de Carvalho (*)
Abrão Rapoport (*)
Hilário Romanezi Cagnacci (**)
Paulo Eduardo R.S. Novais (**)
José Magrin (**)
Antônio Sérgio Fava (**)
Nivaldo Trippe (***)
Josias de Andrade Sobrinho (****)

CARVALHO, Marcos Brasilino et al. **Valor da Quimioterapia no Câncer Avançado da Cabeça e Pescoço Tratado e Recidivado.** Rev. Bras. de Cancerologia, Brasília, 28 (1): 39 – 48, Jan./Fev., 1978.

RESUMO

Os autores, através do estabelecimento de um Ensaio Clínico para lesões avançadas da cabeça e pescoço, procuram comparar os resultados obtidos com o emprego da poliquimioterapia (Bleomicina, Vincristina e Ametopterin) e da monoquimioterapia (Bleomicina). Demonstram que o predomínio de lesões epiteliais diferenciadas, ao lado do tratamento prévio, tanto pelas irradiações, quanto pelas demais armas antineoplásicas, limitam o emprego e justificam resultados remissivos de pequeno valor estatístico.

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços da farmacologia oncológica e do aumento constante dos recursos terapêuticos, ainda é muito desconcertante a verificação da ineficácia da terapia em relação ao câncer avançado da cabeça e pescoço, sendo difícil ao oncologista considerar o paciente fora de possibilidade de tratamento. Considerando-se que 50 a 60% dos pacientes com câncer da cabeça e pescoço já comparecem à primeira consulta fora de possibilidade de tratamento(7), e que ainda pacientes em número significativo foram previamente tratados pela cirurgia e radioterapia, o que limita a ação dos quimioterápicos, tais fatos justificam o em-

prego das mais variadas associações quimioterápicas, as quais visam melhorar a sobrevida destes pacientes.

O paciente portador de câncer avançado é muito mais do que um problema médico, um problema social, principalmente se a patologia neoplásica que apresenta estiver

-
- (*) Cirurgião do Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.
(**) Residente da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.
(***) Radioterapeuta da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.
(****) Diretor do Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil.

confinada às vias aerodigestivas superiores. A deformidade física, a dor produzida pela compressão de troncos nervosos, o odor fétido que exalam os tumores necrosados, as hemorragias produzidas pela ruptura de vasos importantes infiltrados pela neoplasia, são problemas comuns ao oncologista e que trazem grande angústia e desconforto ao paciente, ao lado dos distúrbios respiratórios e digestivos que levam o paciente ao óbito por insuficiência respiratória e caquexia neoplásica.

As terapêuticas mal orientadas e falhas, com recidivas tumorais, infelizmente ainda são freqüentes em nosso meio, e quando esses desafortunados chegam às mãos do especialista, as possibilidades de tratamento são muito reduzidas e o prognóstico praticamente fechado, sendo então rotulados como fora de possibilidades terapêuticas, e devolvidos à origem, legados à sua própria sorte. É exatamente para este paciente marginalizado, que uma tentativa de remissão tumoral se impõe através da quimioterapia, conferindo-se ao doente avançado uma sobrevivência mais longa e de melhor qualidade.

MATERIAL E MÉTODO

No Departamento de Cirurgia da Cabeça e Pescoço da Fundação Antonio Prudente, São Paulo, Brasil, 67 pacientes portadores de câncer avançado da Cabeça e Pescoço, previamente tratados, foram subdivididos em dois grupos, segundo o Setor de Trials da U.I.C.C. (União Internacional Contra o Câncer)(2). Por se tratar de pacientes já tratados anteriormente, não foi possível classificá-los segundo o T.N.M., sendo o Grupo A submetido a tratamento exclusivo pela Bleomicina e o Grupo B pela Bleomici-

na associada à Vincristina e Ametopterina. O estabelecimento deste ensaio clínico teve o seu início em agosto de 1974 e o seu término em agosto de 1976, tendo todos os pacientes um seguimento de 12 meses no mínimo. Dos 67 casos tratados, 55 eram do sexo masculino e 12 do feminino, sendo que houve o predomínio da 4ª década neste grupo de pacientes. (Tabela I)

No que diz respeito à localização, em vários casos a lesão primária era tão extensa que a sua localização primária obrigou-nos a exames reiterados. Dos 67 pacientes, 2 deles foram excluídos por não terem um seguimento mínimo de 12 meses. (Tabela II)

Com relação à histopatologia da lesão primária, houve o já conhecido predomínio das lesões epiteliais e, dentre estas, o carcinoma espinocelular em 86,15% dos casos. (Tabela III)

Quanto ao tratamento prévio, todos os pacientes haviam sido tratados anteriormente pela cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou pela associação destas armas terapêuticas. (Tabela IV)

Quanto à metodologia do ensaio clínico, os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo posteriormente excluídos 2 pacientes devido ao fato de não terem sido previamente tratados por armas efetivamente antineoplásicas. Assim:

I — Grupo A (32 pacientes), com administração de Blenoxane (15 mgs) duas vezes por semana até à toxicidade.

II — Grupo B (31 pacientes), com administração de Blenoxane conforme o grupo anterior, associado ao Ametopterina na dose de 5 mgs por dia, por via oral, durante 5 dias, com intervalo de 3 semanas, e à Vin-

crístina, na dose de 1 mg no 1º dia do ciclo, repetida a cada 3 semanas.

Os pacientes foram incluídos em um ou outro grupo pela ordem de chegada à Instituição, e sendo obedecidos os seguintes parâmetros do Setor de Trials da U.I.C.C.(2)

1 — Pacientes tratados previamente pela cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou associação destas armas.

2 — Pacientes incluídos pela ordem de chegada em um ou outro grupo.

3 — Todos os pacientes tiveram um seguimento mínimo de 12 meses.

4 — Controle hematológico antes da inclusão no ensaio e durante os ciclos quimioterápicos, visando mais diretamente o emprego do Ametopterin e Vincristina em face da mielotoxicidade.

5 — Avaliação periódica da função pulmonar tanto clínica quanto radiológica, em virtude das alterações clássicas descritas pelo emprego da Bleomicina(3, 4).

6 — Entre um ciclo e outro de quimioterapia, fizemos uma avaliação objetiva da redução tumoral, sendo considerada como resposta objetiva a diminuição maior ou igual a 50% da lesão inicial.

7 — Todos os pacientes tinham diagnóstico prévio através da histopatologia da lesão recidivada.

Quanto às doses empregadas, para o Grupo A, a Bleomicina foi empregada em média de 435 mgs, sendo que apenas 5 pacientes receberam doses menores que 300 mgs. No Grupo B, a dose média de Bleomicina foi de 375 mgs. Quanto ao Ametopterin, empregamos 5 mgs por dia, durante 5 dias, com intervalo de 21 dias, enquanto empregamos a Bleomicina. O mesmo foi adotado em relação à Vincristina, na dose de 1 mg no 1º dia do ciclo, a cada 21 dias.

Para este grupo, a Bleomicina foi empregada em média por 100 dias, enquanto que no Grupo A a média foi de 117 dias.

RESULTADOS E COMPLICAÇÕES

Dos 32 pacientes submetidos à Monoquimioterapia (Grupo A), 21 apresentaram resposta favorável ao tratamento, com redução do volume tumoral, sendo que o tempo de remissão da moléstia variou de 30 a 330 dias, com tempo médio de 117 dias. 11 dos pacientes deste grupo não apresentaram nenhuma resposta ao tratamento quimioterápico.

Do Grupo B, de pacientes submetidos à Poli-quimioterapia, 20 apresentaram redução do tumor, com período de remissão de 30 a 300 dias, e tempo médio de 100 dias.

Quanto às complicações, o emprego da Bleomicina, em doses superiores a 300 mgs, somente caracterizou efeito colateral (insuficiência respiratória) em 1 paciente. Tivemos 1 caso onde chegamos à dose de 900 mgs, sem qualquer complicação. Da tabela 7, percebemos que as complicações não foram muito graves, sendo reversíveis com a descontinuidade da quimioterapia, não tendo se verificado episódios de fibrose pulmonar habitualmente ocorridos quando do emprego da Bleomicina(3, 5).

No que diz respeito à evolução, no total dos dois grupos, esta foi ao óbito em $16/63 = 24,90\%$ no decurso da quimioterapia ou logo após o seu término, sendo o tempo médio de 60 dias entre o início e o fim do tratamento quimioterápico (Tabela V). Já nos pacientes onde ocorreu resposta favorável, a sobrevivência mínima foi de 120 dias, sendo que no Grupo A a melhora

objetiva foi de 15,60% e no Grupo B foi de 22,50% (Tabela VI).

DISCUSSÃO

A Bleomicina, um antibiótico conhecido como sendo um quimioterápico de fase, tem segundo Bruce e cols.(1) a sua ação potencializada quando associada aos outros quimioterápicos. Baseados nesta premissa, procuramos, através de um Ensaio Clínico, avaliar as diferenças obtidas quando do seu emprego isolado e associado a outras substâncias antineoplásicas. Anteriormente, o emprego da Bleomicina nos casos tratados, quer pela cirurgia, quer pela radioterapia, mostrou ser de pouca eficácia, apesar de caracterizar resultado de remissão de algum significado(4).

Procuramos, neste trabalho, associar num dos grupos, três quimioterápicos: Bleomicina (com atuação específica S), Ametopterin (específico para a fase G₁) e a Vincristina (para a fase pré-mitótica). No outro grupo, optamos pela Bleomicina isoladamente. Percebemos que, apesar das diferentes localizações topográficas (Tabela II), o predomínio das lesões escamosas foi acentuado quando comparado às demais lesões epiteliais (Tabela III). Este fato por si só justificaria o emprego da Bleomicina, que tem uma atuação voltada para estas lesões(6).

Quanto aos casos submetidos ao ensaio clínico, 43 (64,18%) já haviam sido tratados previamente pelas irradiações, o que por si só limita a ação dos quimioterápicos

(Tabela IV). Portanto, além das diferentes terapêuticas que antecederam o tratamento antitumoral, convém salientar que todos os pacientes eram portadores de lesões extensas e avançadas.

No que diz respeito aos resultados, o grupo A, que recebeu a Monoquimioterapia com Bleomicina, quando comparado ao Grupo B, que foi tratado pela associação da Bleomicina, Vincristina e Ametopterin, a redução do volume tumoral ao lado do tempo médio de remissão da moléstia não tiveram diferenças significativas (Tabela VII).

Com relação ao tempo de óbito nos dois grupos, sem levarmos em conta o esquema quimioterápico e sim a existência ou não de resposta objetiva à terapêutica, percebemos da tabela VI que, nos casos sem resposta ao tratamento, o óbito foi mais precoce, o que justifica concluirmos que o tratamento remissivo retarda objetivamente o óbito dos pacientes e com resultados subjetivos apreciáveis com melhora do apetite, aumento de peso, etc.

Quanto aos resultados obtidos, se compararmos 15,60% e 22,50% para os grupos A e B, respectivamente, e de 19% de redução tumoral como resposta global num tempo médio de 100 dias, concluímos que os resultados conferidos por ambos os esquemas ainda são insatisfatórios (Tabela VI).

Finalmente, no que concerne às complicações (Tabela VII) estas foram de significado pequeno para os dois grupos, reversíveis com a parada do emprego dos quimioterápicos.

CONCLUSÕES

- 1 — O emprego da associação de anti-blásticos não confere, até o presente estágio, diferenças de sobrevivência de importância quando comparadas ao seu emprego isolado no câncer avançado da cabeça e pescoço (22,50% e 15,60%, respectivamente).
- 2 — O predomínio de lesões epiteliais dife-

renciadas, em neoplasias da cabeça e pescoço, limita o emprego dos anti-blásticos.

- 3 — As complicações advindas do uso da quimioterapia, no câncer avançado da cabeça e pescoço, são de valor reduzido, o que por si só justifica o seu emprego.

SUMMARY

The authors present the results obtained through a Clinical Trial between polichemotherapy (Bleomycin, Vincristine and Ametopterin) and monochemotherapy

(Bleomycin). Both groups, with a follow up of 12 months, registered a medium of objective results of 100 days. The complications were not significant.

BIBLIOGRAFIA

01. BRUCE, W.R.; MECKER, B.E.; VALERIALE, F.A.: — Comparison of the Sensivity of Normal Hematopoietic and Transplanted Lymphoma Colony Forming Cells to Chemotherapeutic Agents Administered in Vivo. 3. Nat. Cancer Inst., 37: 233-239, 1966.
02. Controlled Therapeutic Trials in Cancer: U.I.C.C. Technical Report Series. Volume 14, Geneva, 1974.
03. GALMARINI, F.C.; ABULAFIA, J.; EPSZTEIN, D. — Nuestra experiencia con el uso de la Bleomicina en Tumores de Cabeza y Cuello. Forum Internacional sobre Bleomicina. Edit. UMEZAWA, H.; ISHIKAWA, T.; KRAKOFF, I., Guanabara, 1971.
04. ISHIKAWA, T.; NAKANO, I. — Bleomycin Treatment of the Tumors of the Penis and Scrotum. J. Urol., 102: 699-707, 1969.
05. KRAKOFF, I. — Clinical Experience with Bleomycin. Forum Internacional sobre Bleomicina. Edit. UMEZAWA, H.; ISHIKAWA, T.; KRAKOFF, I., Guanabara, 1971.
06. RAPOPORT, A.; ANDRADE SOBRINHO, J.; SECCO JR. J.; CUBERO, J.D. — A Bleomicina no Tratamento do Câncer da Cabeça e Pescoço. Rev. Bras. Cir. Cab. Pesc., 2: 69-83, 1975.
07. RAPOPORT, A.; CARVALHO, M.B.; ANDRADE SOBRINHO, J.; MARTINS FONTES, C.E. — Poliquimioterapia Versus Monoquimioterapia no Câncer Avançado da Cabeça e Pescoço., Rev. Bras. Cancerol. 6: 31-40, 1976.

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO TRATADO E RECIDIVADO

TABELA - I

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE - 1977

FAIXA ETÁRIA	
IDADE	Nº DE PACIENTES
MENOS DE 30 ANOS	1
30 A 40 ANOS	8
40 A 50 ANOS	19
50 A 60 ANOS	18
60 A 70 ANOS	15
70 A 80 ANOS	2
MAIS DE 80 ANOS	2
TOTAL	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO****TABELA – II****DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977**

LOCALIZAÇÃO	Nº DE CASOS
LÍNGUA, SOALHO E GENGIVA I	21
REGIÃO AMIGDALINA E ÁREA RETROMOLAR	13
LÂGIOS	4
SEIOS PARANASAIS	2
RINOFARINGE	2
OROFARINGE	2
HIPOFARINGE	4
LARINGE	6
REGIÃO PAROTÍDEA	1
PELE DA CABEÇA E PESCOÇO	8
METÁSTASE CERVICAL DE TUMOR PRIMÁRIO OCULTO	2
TOTAL	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO**

TABELA – III

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

HISTOLOGIA	Nº DE CASOS
CARCINOMA ESPINO CELULAR	56 (86,15%)
CARCINOMA INDIFERENCIADO	6 (9,23%)
CARCINOMA BASOCELULAR	2 (0,03%)
CARCINOMA CILINDROMATOSO	1 (0,01%)
T O T A L	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO**

TABELA – IV

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

TRATAMENTO PRÉVIO	Nº DE CASOS
RADIOTERAPIA	43 (64,18%)
QUIMIORRADIOTERAPIA	7 (10,04%)
CIRURGIA + RADIOTERAPIA	9 (13,44%)
QUIMIOTERAPIA INTRA-ARTERIAL	3 —
CIRURGIA	2 —
CRIOTERAPIA	1 —
T O T A L	65

**QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
TRATADO E RECIDIVADO – ÓBITO**

TABELA – V

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

SEM RESPOSTA AO TRATAMENTO			COM RESPOSTA AO TRATAMENTO		
> 30 DIAS	30 < 60 DIAS	60–120 DIAS	< 120 DIAS	120–180 DIAS	180–270 DIAS
7	3	1	1	2	2

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER DA CABEÇA E PESCOÇO TRATADO E RECIDIVADO

TABELA – VI

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

RESPOSTA AO TRATAMENTO

GRUPO A (MONOQT)	MELHORA OBJETIVA	MELHORA SUBJETIVA	INALTERADO	PIORA	TOTAL DE PACIENTES
	5(15,06%)	2	14(43,06%)	11(34,03%)	32
GRUPO B (POLIQT)	7(22,05%)	4	9(29,00%)	11(35,04%)	31
TOTAL	12(19,00%)	6	23(36,00%)	22(34,00%)	63

* 2 "FOLLOW UP" PERDIDOS

QUIMIOTERAPIA NO CÂNCER AVANÇADO DA CABEÇA E PESCOÇO
OPERADO E RECIDIVADO – EFEITOS COLATERAIS

TABELA – VII

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA DA CABEÇA E PESCOÇO
DA FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE – 1977

ESQUEMA SINTOMAS	GRUPO A (MONOQT)	GRUPO B (POLIQT)
FEBRE	7	5
PRURIDO CUTÂNEO	5	4
ALOPÉCIA	2	4
NÁUSEA, VÔMITO	–	3
RUSH CUTÂNEO	1	11
ESTOMATITE	1	–
EDEMA DE MÃOS	2	–
MAL-ESTAR GERAL	1	3
ARTRALGIA	–	1
DISPNÉIA	–	1
TONTURA, VERTIGEM	–	2