

## QUIMIOTERAPIA EM TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO

Vivian Blunk \*  
 Luciana Moro Bueno \*\*  
 André Gustavo Bombana Nicoletti \*  
 Flávia Faganello Gasparini \*\*  
 Keyla Facchin Gudes \*\*  
 Kelly Aparecida Pico \*\*  
 Luciano Megale Costa \*\*\*  
 Jossi Ledo Kanda +  
 Ariovaldo C. Nívola ++  
 Auro Del Giglio α  
 Simone Meneghetti Zatta β  
 Sulamita Kramarski Gertner δ

BLUNK,V; BUENO,L.M; NICOLETTI,A.G.B; GASPARINI,F.F; GUEDES,K.F; PICO,K.A; COSTA,L.M; KANDA,J.L; NÍVOLA,A.C; DEL GIGLIO, A; ZATTA,S.M; GERTNER,S.K. - Quimioterapia em Tumores de Cabeça e Pescoço.

**RESUMO:** A cirurgia e a radioterapia são modalidades terapêuticas eficazes no tratamento de carcinoma de cabeça e pescoço em estados precoces ( T1-2; NO-1; MO). Neste caso, pode se obter uma taxa de cura variando entre 50 a 100%. Entretanto, em estados avançados o prognóstico é reservado e a quimioterapia surge como uma alternativa que pode contribuir para o processo de cura da doença, mais especificamente quando combinada à radioterapia e/ou cirurgia (quimioterapia neoadjuvante), ou quando aplicada concomitantemente à radioterapia (quimio-radioterapia). Nestes casos, deve-se avaliar qual das duas modalidades pode trazer melhor benefício, sem nos esquecermos da preservação do órgão.

Em estágios avançados ou na doença recidivante, a quimioterapia é empregada somente como forma paliativa de tratamento, na tentativa de melhorar a disfagia e a dor ou de preservar o órgão acometido. As drogas quimioterápicas que demonstram eficácia comprovada no tratamento dos tumores de cabeça e pescoço são: Methotrexate, 5-fluorouracil, Cisplatina, Carboplatina e Blomicina. Novas drogas estão sendo estudadas, como a Vinorelbina e os taxóides.

A quimioterapia representa uma adição importante aos algoritmos atuais de tratamento multidisciplinar dos tumores de cabeça e pescoço, seja pela possibilidade de cura ou pela melhora na qualidade de vida dos pacientes, já que pode potencialmente melhorar os resultados locais e até mesmo, em alguns casos, permitir a preservação do órgão acometido.

### INTRODUÇÃO

Historicamente, cirurgia e radioterapia têm sido os pilares no tratamento dos carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço. Tais modalidades terapêuticas, quando associadas ou utilizadas isoladamente, conseguem curar de 50 a 100% de pacientes com tumores de cabeça pescoço precoces (T1-2 NO-1 MO).

Entretanto, para tumores mais avançados (T3-4 N2-3 MO) o prognóstico não é tão favorável ( chance de cura de 10 a 65%). Para estes casos mais avançados bem como para aqueles que recidivaram após o tratamento local, convencional, novas alternativas terapêuticas são necessárias.

Enfocaremos o papel da quimioterapia neste contexto, abordando o seu papel como contribuinte ao processo de cura destes doentes em associação a radioterapia e cirurgia, sem esquecer a sua utilidade como alternativa para a palição de casos onde tal objetivo é impossível.

Várias drogas quimioterápicas demonstram atividade em carcinomas de cabeça e pescoço. Tal constatação emergiu de inúmeros estudos clínicos empregando drogas isoladas ou associações delas nestes pacientes. Atualmente, como resultado da vasta literatura que congrega os supramencionados estudos, começam a se esboçar indicações para a quimioterapia em circunstâncias bem definidas que emergem no cuidado destes pacientes. Tais situações envolvem a palição de pacientes com doença metastática ou localmente recidivada após tratamento local (quimioterapia paliativa) e melhora dos resultados obtidos com o tratamento local convencional, como por exemplo, através de sua associação com a radioterapia (quimio-radioterapia) (1).

A quimioterapia é dita adjuvante quando empregada concomitante ou, mais frequentemente, em um curto intervalo de tempo após a terapêutica local cirúrgica ou radioterápica na maioria das vezes. Em geral, a adjuvância visa a eliminação de micrometástases e/ou de células neoplásicas que tenham permanecido no leito tumoral após o tratamento empregado. Como quimioterapia neoadjuvante entende-se a utilização desta modalidade terapêutica anteriormente à modalidade eleita para tratamento local, com a finalidade maior de reduzir as dimensões do tumor primário e obter melhores condições cirúrgicas e/ou diminuição da área a ser irradiada, além de também tentar erradicar micrometástases porventura existentes ao diagnóstico. A utilização da quimioterapia simultaneamente à radioterapia (quimio-radioterapia) tem por objetivo aumentar o efeito da radioterapia. Tal sinergismo ocorreria, entre outras possibilidades, pela amplificação do efeito citotóxico da radioterapia sobre

\* Acadêmicos do 4º ano da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

\*\* Acadêmicas do 5º ano da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

\*\*\*Acadêmico do 6º ano da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

+ Médica responsável pela Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital de Ensino da Faculdade de Medicina da Fundação ABC.

++ Médico Radioterapeuta do Instituto de Radioterapia do ABC. Membro do Corpo Clínico do Hospital AC Camargo.

α Professor Titular das Disciplinas de Hematologia e Oncologia e Chefe do Departamento de Clínica

Médica da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

β Enfermeira de pesquisa do Serviço de Quimioterapia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC.

δ Enfermeira do Serviço de Quimioterapia da Faculdade de Medicina da Fundação do ABC

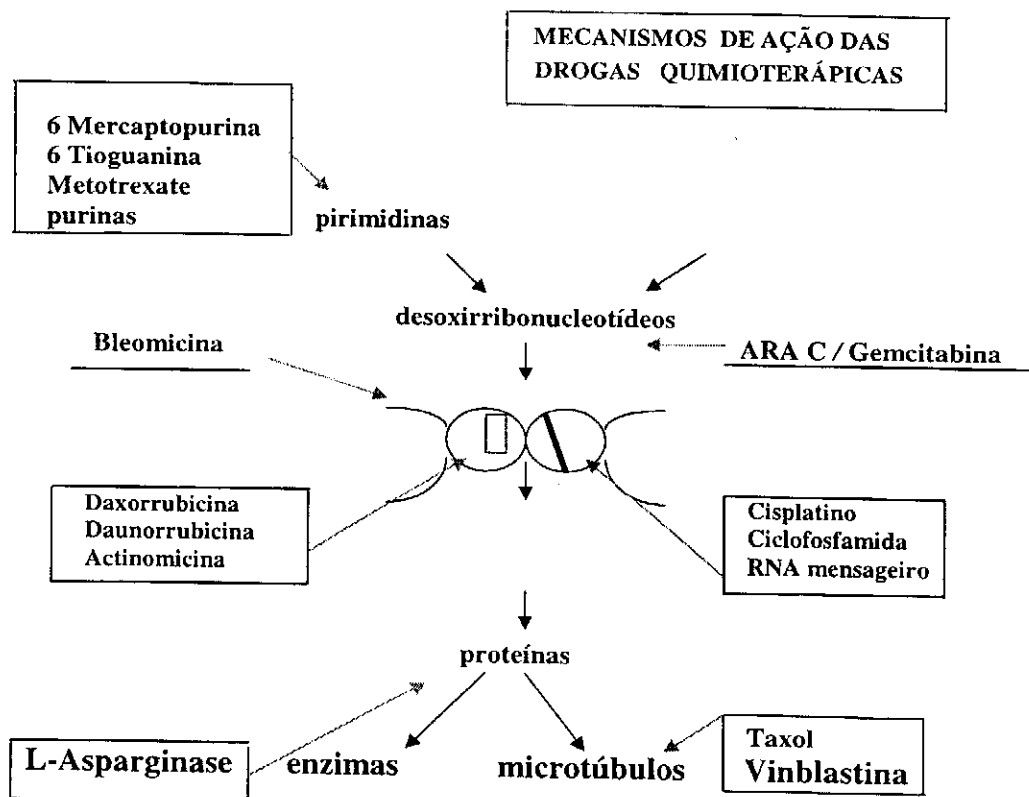
células tumorais através da interferência da quimioterapia nos mecanismos celulares intrínsecos de reparo do DNA. O reparo das lesões provocadas no DNA pela radioterapia, seu principal mecanismo de ação citotóxico, diminuiria, em condições usuais, os efeitos anti-tumorais desta modalidade terapêutica. Como veremos adiante, esta é a principal utilidade da quimioterapia no contexto do tratamento curativo de pacientes com tumores de cabeça e pescoço. A quimio-radioterapia geralmente produz resultados locais melhores do que a radioterapia isolada, que segundo alguns estudos, permite inclusive a preservação do órgão acometido. Finalmente, quando empregamos a quimioterapia em tumores metastáticos e/ou recidivados sem possibilidade de cura, a quimioterapia é dita paliativa.

As principais drogas quimioterápicas empregadas para pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço são os antineoplásicos Metotrexate e 5-Fluorouracil (5-FU), os derivados da platina Cisplatina e Carboplatina, e antibióticos como a Bleomicina. Outras drogas de uso mais recente, são os taxóides (paclitaxel e docetaxel), o Vinorelbina e a Gemcitabina. Uma descrição das características e toxicidades das principais drogas utilizadas em pacientes com tumores de cabeça e pescoço encontra-se esquematizada no quadro 1 e seus mecanismos de ação representados na figura 1.

**QUADRO 1 - PRINCIPAIS QUIMIOTERÁPICOS ÚTEIS NO TRATAMENTO DOS TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO**

Droga	Grupo Farmacológico	Atividade em Tumor Metastático (monoterapia) (%)	Toxicidades Principais
Bleomicina	Antibiótico antitumoral	21%	Mucosite, dermatite pneumonite intersticial
Carboplatina	Derivado da Platina	21%	Mielotoxicidade com trombocitopenia e leucopenia
Ciclofosfamida	Alquilante	36%	Leucopenia, trombocitopenia alopecia, náuseas e vômitos, cistite aguda hemorrágica.
Cisplatina	Derivado da Platina	28%	Prejuízo da função tubular renal náuseas e vômitos, mielotoxicidade, ototoxicidade neuropatia periférica
5-Fluorouracil	Antimetabólito	15%	Mucosite com diarreia e ulcerações, leucopenia
Metotrexate	Antimetabólito	30%	Leucopenia e trombocitopenia, estomatite, diarreia, disfunção Hepática, nefrotoxicidade pneumonite

Fig.1 Mecanismos de ação dos principais grupos de drogas quimioterápicas. Estas drogas atuam geralmente em mecanismos essenciais ao processo de duplicação celular que envolve a síntese de DNA, RNA e proteínas além da constituição do fuso de microtúbulos responsável pela separação dos cromossomos duplicados para as células filhas. As drogas mais utilizadas em tumores de cabeça e pescoço aparecem em azul.



## INDICAÇÕES DA QUIMIOTERAPIA

### ESTADOS INICIAIS

Cirurgia ou radioterapia são empregadas como monoterapia para tumores de cabeça e pescoço em estágios iniciais (T1-2, NO-1, MO) com índices de cura reportados entre 52% e 100% (2). Tais resultados, bastante satisfatórios, limitam a quantidade de estudos clínicos associando quimioterapia ao tratamento local padrão. Nos poucos estudos realizados, a quimioterapia não se mostrou útil em aumentar a sobrevida quando empregada no contexto adjuvante. Algum possível benefício foi verificado apenas nos subgrupos de pacientes com doença de "alto risco" (disseminação extracapsular por exemplo) (3-4). Contudo, não está sedimentado o uso corrente da quimioterapia nessas situações, prevalecendo, fora de estudos clínicos, a indicação de um tratamento local baseado em cirurgia e/ou radioterapia.

### TUMORES LOCALMENTE AVANÇADOS

É nesse subgrupo de pacientes, particularmente freqüente em nosso país, que se tem demonstrado os maiores benefícios do emprego da quimioterapia. Aqui, objetiva-se não só a melhoria da sobrevida e dos índices de cura. Esforços têm sido empreendidos na elaboração de esquemas terapêuticos que, com a mesma eficácia do tratamento convencional, melhorem também os resultados do tratamento local e, em algumas situações, poupem o paciente das seqüelas físicas e funcionais de uma cirurgia mutiladora de grande porte.

Pouco benefício é notado, entretanto, quando ao tratamento tradicional com cirurgia e radioterapia complementar se adiciona quimioterapia adjuvante (5). Porém, o emprego de Cisplatina e 5-FU como terapêutica neoadjuvante em tumores irresssecáveis mostrou-se útil, com melhora da sobrevida em 3 anos (6).

Atualmente a quimioterapia concomitante à radioterapia em tumores localmente avançados constitui uma das mais promissoras indicações da quimioterapia em carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Esta opção, apresentada em diversos esquemas na literatura, consiste na administração da medicação quimioterápica durante a radioterapia, buscando efeito sinérgico entre as modalidades. Explicações para este sinergismo, como vimos, incluem uma possível inibição do reparo do DNA após dano pela radiação, identificação da repopulação tumoral após radioterapia e eliminação de clones de células resistentes a uma modalidade terapêutica, porém sensíveis a outra (7). Nesse sentido demonstraram eficácia clínica a cisplatina, carboplatina, bleomicina e o 5-Fluorouracil (5-FU) (5).

Brizel et al realizou um estudo clínico (8) comparando radioterapia hiperfracionada associada ou não a quimioterapia concomitante. Neste estudo, pacientes com carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço T3 e T4 foram tratados com 6 semanas de radioterapia hiperfracionada (125 cGy 2 vezes ao dia), associada a 5-FU e Cisplatina nas semanas 1 a 6 do tratamento (5-FU em infusão contínua de 600 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias e Cisplatina em bolo endovenoso de 12 mg/m<sup>2</sup>/dia por 5 dias), com dois ciclos adicionais de quimioterapia após o término. Houve maior controle

locorregional da doença e maior sobrevida em 3 anos no grupo tratado com radioterapia e quimioterapia concomitante.

A maior parte dos autores encara o componente de quimio-radioterapia como o principal ingrediente responsável pela melhora do prognóstico destes pacientes pois, em alguns estudos, onde se compara a radioterapia isolada com a quimio-radioterapia sem um componente de adjuvante ou neoadjuvante, resultados igualmente profícuos em termos de controle local e sobrevida também foram observados com a quimio-radioterapia isolada (1).

De grande interesse atual é também a possibilidade de associar-se a quimioterapia neoadjuvante à radioterapia visando a preservação do órgão em tumores de laringe em que o tratamento convencional seria a laringectomia. Em tumores de laringe T2-T4 a quimioterapia com Cisplatina e 5-FU seguida de radioterapia, reservando a cirurgia para resgate não apresenta diferença na sobrevida em 3 anos quando comparada ao tratamento convencional. Contudo, esta opção permite a preservação da laringe em 64% dos sobreviventes, não havendo evidências de pior prognóstico para os pacientes que necessitam cirurgia de resgate (9). Curiosamente, também neste estudo, houve menor incidência de metástases à distância no grupo submetido à quimioterapia. Resultados semelhantes foram obtidos em um outro estudo recente (10).

Assim, a quimio-radioterapia de tumores localmente avançados com o intuito de melhorar o controle local e talvez a sobrevida, bem como a quimioterapia neoadjuvante, visando a preservação da laringe, são alternativas que podem ser hoje contempladas no moderno manuseio multidisciplinar destes pacientes.

### CARCINOMA NASOFARÍNGEO

O carcinoma nasofaríngeo se apresenta como doença distinta do carcinoma epidermóide em aspectos epidemiológicos, histológicos e terapêuticos. Trata-se de um tumor radiosensível, sendo este o tratamento padrão na maioria das vezes, com sobrevida em 5 anos de cerca de 80% para o estágio I e 70% para o estágio II. Embora sua quimiossensibilidade seja freqüentemente explorada em esquemas paliativos para doença recidivante ou metastática, é mais recente o uso de quimioterápicos para doença localmente avançada. (11) Como tratamento de doença recidivante/metastática a cisplatina é a droga de maior atividade. Quando utilizada em esquemas de poliquimioterapia apresenta resposta na maioria dos casos, com até 22% de resposta completas (11,12). O efeito da quimioterapia associada à radioterapia no tratamento da doença localmente avançada está fortemente demonstrado. Em estudo divulgado por Al-Sarraf et al. (13) a radioterapia durante 7 semanas (com 70Gy dividido em 35 sessões durante 7 semanas) associado com cisplatina (100mg/m<sup>2</sup> nos dias 1, 22 e 43) durante a radioterapia e em 3 ciclos após (80mg/m<sup>2</sup> no dia 1) com 5-FU (1000mg/m<sup>2</sup>/dia em infusão contínua nos dias 14) foi superior a radioterapia isolada. A sobrevida em dois anos foi de 80% para o primeiro grupo e 55% para o segundo (p=0,0007) e os tempos médios para progressão foram de 52 e 13 meses, respectivamente (p<0,0001). Esse estudo, fechado precocemente com apenas 138 pacientes randomizados, praticamente solidificou a indicação de quimioterapia para carcinomas nasofaríngeos localmente avançados.

## TUMORES METASTÁTICOS OU RECIDIVADOS:

A doença metastática ou recidivante é a mais tradicional indicação de quimioterapia em tumores de cabeça e pescoço. Nessa situação, a intenção do tratamento não é promover cura, mas certamente retardar a progressão da doença e prover melhora da dor, da dificuldade para alimentação ou de outros sintomas relacionados ao tumor que o paciente apresenta. Ciclofosfamida, ifosfamida, derivados da platina, metrotexate e bleomicina são há muito tempo reconhecidas como ativas nessa situação clínica. Mais recentemente, novas drogas têm sido incorporadas como os derivados dos taxoides, o vinorelbine e a gemcitabina. Em geral 20% a 30% dos pacientes respondem a monoterapia, sendo que esta proporção chega a 30% a 40% com poliquimioterapia. A associação de drogas mais consagrada nessa indicação é a de cisplatina (100 mg/m<sup>2</sup> D1) e 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup>/por infusão contínua em 24hs D1-4), obtendo-se entre 11% e 71% de respostas (1), com até 27% de respostas completas sendo relatado na literatura (14).

Em nosso serviço, com o intuito de facilitar a administração de quimioterapia para estes pacientes, iniciamos um estudo piloto da combinação de 5-FU (370 mg/m<sup>2</sup> D1-D4 em bolo endovenoso), Leucovorin (20 mg/m<sup>2</sup> D1-D4 meia hora antes do 5-FU) e Cisplatina (60 mg/m<sup>2</sup> D1 e 40 mg/m<sup>2</sup> D3). Através da biomodulação do 5-FU com a utilização de baixas doses de leucovorin (1), visamos evitar a utilização de uma infusão contínua de 5-FU que requer geralmente a colocação de um catéter central e a utilização de uma bomba de infusão. Até o momento esta combinação administrada a 8 pacientes com doença localmente avançada, metastática ou recidivada após cirurgia ou radioterapia. Nos 5 pacientes avaliáveis para resposta, obtivemos 3 respostas parciais. A toxicidade observada em um total de 26 ciclos deste regime foi mielossupressão, gastrointestinal (náusea, vômitos e mucosite) e renal, sendo a sobrevida média de todos os pacientes tratados de 8 meses.

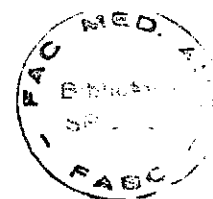
## CONCLUSÕES

A quimioterapia representa seguramente uma adição importante aos algoritmos atuais de tratamento multidisciplinar dos tumores de cabeça e pescoço. Seja pela possibilidade de melhoria dos resultados locais ou pela preservação dos órgãos acometidos, a quimioterapia pode potencialmente melhorar a qualidade de vida destes pacientes. Os seus efeitos na sobrevida, entretanto, são modestos e necessitam ser melhorados substancialmente. A aparição de novas drogas, a utilização da terapia gênica e antiangiogênica, bem como os recentes avanços no campo da quimioprevenção destes tumores poderão melhorar no futuro ainda mais os resultados obtidos atualmente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CATIMEL, G. Head and neck cancer: guidelines for chemotherapy. *Drugs* 51:73-88, 1996.
2. JACOBS, C. The internist in the management of head and neck. *N Engl J Med* 323:795-801, 1990.

3. JACOBS, C.; MAKUCH, R. Efficacy of adjuvant chemotherapy for patients with resectable head and neck cancer: A subset analysis of the Head and Neck Contracts Program. *J Clin Oncol* 8:838-47, 1990.
4. LARAMORE, G.E.; SCO Tr, C.B.; AL-SARRAF, M. Adjuvant Chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: Report on Intergroup Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 23:705-13, 1992.
5. PFISTER, D.G.; SHMIA, A.R.; HARRISON, L.B. The role of chemotherapy in the curative treatment of head and neck cancer *Sur Oncol Cim N Am* 6:749-768, 1997
6. PACCAGNELLA, A.; ORLANDO, A.; MARCHIORI, C.; et al. Phase II trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst*, 86:256-272, 1994.
7. VOKES, E.E.; WEICHELBAUM, R.R. Concomitant chemoradiotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* - 8:911-934, 1990.
8. BRIZEL, D.M.; ALBERNS, M. E; FISHER, S.R.; SCHER, R.L; RICHTSMIEIJER, W.J; HARS, V; GEORGE, S.L; HUANG, A.T; PROSNITZ, L.R. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N. Engl J Med* 338: 1798-1804, 1998.
9. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 324: 1685-90, 1991.
10. LEFEBVRE, J. I; CHAVALIER, D; LUBONNSKI, B; Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 88: 890-99, 1996.
11. CHAN, A.T.C; TEO, P.M.L; LEUNG, T.W.T; JOHNSON, P. J. The role of chemotherapy in the management of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 82: 1003-12, 1998.
12. BOUSSEN, H; CVITKOVIC, E; WENDLING, J.L.; BACHOUCHI, M.; MAIHJOURI, R. KALIFA, C. Chemotherapy of metastatic and/or recurrent undifferentiated nasopharyngeal carcinoma with cisplatin, bleo-Mycin and fluorouracil. *J Clin Oncol* - 9:1675-81, 1991.
13. AL-SARRAF, M.; LEBLANC, M.; GIRI, P. G.S.; FU, K.; COOPER, J.; VOUNG, T. Superiority of chemoradiotherapy vs. Radiotherapy in patients with locally Nasopharyngeal cancer: preliminary Results of intergroup ( 0099) (SWOG 8892, RTOG 8817, ECOG 2388) randomized study. *Proc Asco* 15: 882, 1996.
14. KISH, S.G.; WEAVER, A.; JACOBS, J. Cisplatin and 5-Fluorouracil infusion in Recurrent and disseminated epidermoid Cancer of the head and neck. *Cancer* 53:1819-24, 1984



BLUNK, V; BUENO, L. M; NICOLETTI, A.G. B; GASPARINI, F.F; GUEDES, K.F; PICO, K.A.; COSTA,L.M; KANDA, J.L; NIVOLA.C; DEL GIGLIO, A; ZATTA, S. M; GERTNER,S.K.

**SUMMARY:** Surgery and radiotherapy are effective therapeutic modalities for the treatment of early stage ( T1-2; NO-1; MO) head and neck malignancies, achieving cure rates in up to 50 to 100% of the cases. However, in more advanced stages, the prognosis is not as good, and chemotherapy becomes an alternative therapeutic modality that can contribute to the downstaging the disease, when administered prior to radiation ( chemoradiation ). In these situations, organ preservation is a possibility to be entertained should neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation effectively achieve significant tumor responses.

In more advanced stages or in recurrent disease, chemotherapy is employed only for palliative purposes, in a trial of improving the difficulties of swallowing, pain or of preserving the assaulted organ. The main chemotherapeutic drugs that are active in head and neck malignancies are Methotrexate, 5- fluorouracil ( 5- FU ), Cisplatinum, Carboplatinum and Bleomycin. Newer drugs such as Vinorelbine and the Taxanes are being studied.

The chemotherapy represents an important increase to the present algorithms multidisciplinary treatment of the patient's life quality, seeing that it may potentially improve the local results and even, in some cases, allows the preservation of the assaulted organ.

---