

**\*RESULTADOS TERAPEUTICOS IMEDIATOS E A LONGO PRAZO DOS  
TRATAMENTOS ASSOCIADOS QUIMIOTERAPICOS E RADIOTERAPICOS  
EM CARCINOMA DE CABECA E PESCOÇO.**

---

**\*IMEDIATE AND LONG TERM THERAPEUTIC RESULTS FROM  
ASSOCIATION OF CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY IN HEAD  
NECK CANCER**

---

**DR. CARLOS ROBERTO MONTI**

- Chefe do Serviço de Radioterapia do Centro de Atenção Integral da Saúde da Mulher ((CAISM)) da UNICAMP
- Diretor do Instituto do Radium de Campinas
- Chefe do Serviço de Radioterapia e Oncologia do Hospital Municipal de Campinas-SP

---

**PALAVRAS CHAVES:** Cancer de cabeça e pescoço - radioterapia e quimioterapia associados.

---

**RESUMO:** Baseado na observação de 922 pacientes o autor descreve o estado atual da conduta na terapêutica associada de radioterapia no cancer de cabeça e pescoço

---

**SUMMARY:** A analysis of 922 cases of head and neck cancer observed from march of 1977 to march of 1987 gives to the autor the atual position of the combined treatment of radiotherapy and chemotherapy.

---

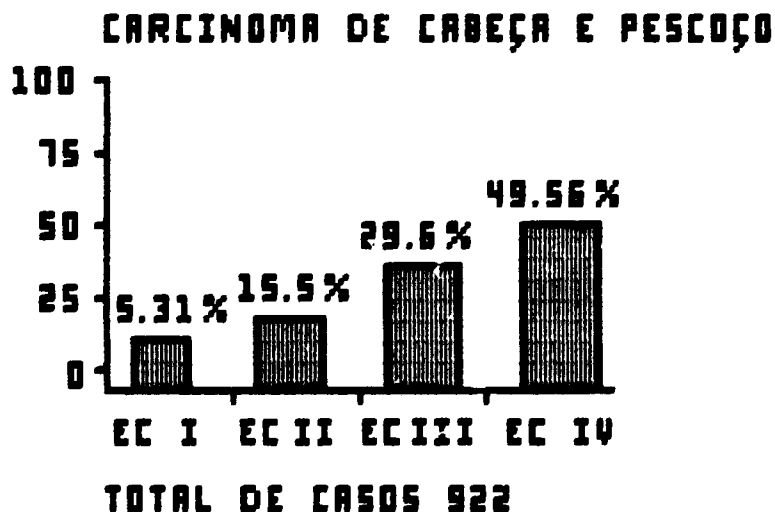
\*Leitura apresentada na mesa redonda sobre terapêutica combinada em cancer de cabeça e pescoço do XXI Congresso Brasileiro de Radiologia realizado em São Paulo de 10 a 15 de Outubro de 1987.

**RESULTADOS TERAPEUTICOS INEDIATOS E A LONGO PRAZO  
DOS TRATAMENTOS ASSOCIADOS QUIMIOTERAPICOS E RADIOTE-  
RAPICOS EM CARCINOMA DE CABEÇA E PESCOÇO.**

**DR. CARLOS ROBERTO MONTI**

O tratamento inicial de pacientes com carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço tem sido tradicionalmente manipulado com cirurgia e/ou radioterapia. Essas modalidades terapêuticas, frequentemente, tem obtido sucesso na cura de pacientes com doenças na fase inicial, mas geralmente produzem resultados desalentadores naqueles pacientes com lesão primária extensa ou com metástases em linfonodos cervicais.

Durante o período de março de 1977 à março 1987, em duas instituições da cidade de Campinas-SP, Hospital Municipal Dr. Mario Gatti e Instituto do Radium Dr. Manuel Dias, foram tratados 922 pacientes portadores de carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço de um total de 8.300 pacientes matriculados, correspondendo portanto, à 11,1% do total de pacientes. A distribuição dos estadiamentos, segundo critério da União Internacional de Combate ao Cancer ((UICC-1979)) está demonstrado no gráfico abaixo:



Assim, podemos anotar que a grande maioria dos pacientes estão dentre aqueles de difícil controle da doença.

Os resultados terapêuticos com cirurgia e/ou radioterapia controlam cerca de 70% dos pacientes nos estádios clínicos I e II e o tratamento combinado nos estádios III e IV tem produzido melhora no controle local e regional da doença, mas ocorre ainda, uma alta taxa de falha no controle local e à distância. Consegue-se somente uma sobrevida de cerca de 15 a 20% nestes pacientes e atualmente tem sido encontrado um índice de metástases à distância acima do esperado, observando-se uma taxa de 20 a 30% quando há o controle local da doença.

(1) (2)

Face a estas dificuldades os investigadores clínicos tem procurado utilizar os quimioterápicos na tentativa de melhorar os resultados terapêuticos e esta conduta é um desenvolvimento recente.

Durante muito tempo a quimioterapia fazia parte do arsenal paliativo dos pacientes em fase final da doença, no controle ou recidiva após radioterapia ou cirurgia.

O início do uso de Methotrexate (3) na palição dos pacientes estimulou acentuadamente os clínicos para a quimioterapia do carcinoma de cabeça e pescoço, embora as respostas do methotrexate como monoquimioterapia não houvesse criado nenhuma melhora na sobrevida dos pacientes. Mesmo drogas como a cisplatina usada isoladamente teve pouca ação e com resultados terapêuticos pobres.

A tabela abaixo ilustra uma publicação de Carter (4) na qual lista-se as respostas objetivas com várias drogas em pacientes com recidiva do tumor após tratamento cirúrgico e/ou radioterápico.

<b>DROGA</b>	<b>PACIENTES</b>	<b>RESPOSTA</b>	<b>TAXA DE RESPOSTA ( % )</b>
<b>METHOTREXATE</b>	<b>190</b>	<b>80</b>	<b>42</b>
<b>BLEOMICINA</b>	<b>298</b>	<b>64</b>	<b>21</b>
<b>HIDROXIUREIA</b>	<b>18</b>	<b>7</b>	<b>39</b>
<b>5.-FLUORACIL</b>	<b>118</b>	<b>28</b>	<b>15</b>
<b>CICLOFOSFAMIDA</b>	<b>77</b>	<b>28</b>	<b>36</b>
<b>VINBLASTINA</b>	<b>35</b>	<b>5</b>	<b>29</b>
<b>CLORAMBUCIL</b>	<b>34</b>	<b>5</b>	<b>15</b>
<b>6-MERCAPTOPURINA</b>	<b>45</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
<b>PROCARBAZINA</b>	<b>31</b>	<b>3</b>	<b>10</b>

**OBS: DROGAS UTILIZADAS ANTES DE 1970 -CARTER, S. K. ( 1970 ).**

Os critérios utilizados para avaliação da eficiência da terapêutica quimioterápica foi de resposta completa quando ocorreu redução de todo o tumor e resposta parcial quando houve uma redução de pelo menos 50% do tumor, durando no mínimo um mes.

A partir dos anos 70 com a descoberta da cisplatina (5) incorpora-se um novo agente quimioterápico com respostas observadas, segundo esquema obtido e anotado abaixo: ((tratamento adjuvante à cirurgia e/ou radioterapia após recidiva local ou sem controle)).

AUTOR	DOSE	PACIENTE (Nº)	REPOSTA (%)	DURACAO MEDIA DA RESPOSTA (MESES)
WITTES	2.5/4.5 mg/kg	26	8 (31)	3.5
SAKB	120 mg/m <sup>2</sup>	15	5 (33)	6
	20 mg/m <sup>2</sup> /dx5d	15	4 (27)	5
PANETTIERE	50 mg/m <sup>2</sup> /d1-8	26	8 (31)	4
JACOBS	50-130 mg/m <sup>2</sup> INFUSAO 24hr	18	7 (39)	—

#### REFERENCIA 8

O caminho natural seguido foi a utilização da combinação das drogas e então, houve um aumento da taxa de resposta embora a qualidade da sobrevida tenha uma piora significativa quando alcança-se uma taxa de resposta de 50% com duração média de 6 meses ou menos.

A quimioterapia continuada, utilizada de maneira adjuntiva à cirurgia e/ou radioterapia revela taxa de respostas variáveis, de acordo com várias durações, de 30 a 80% de remissão completa, mas ainda sem modificar a sobrevida global do paciente. (6)

A utilização simultanea da quimioterapia com a radioterapia pode oferecer vantagens sobre o uso isolado das terapeuticas e conhece-se claras evidencias, de estudos in vitro, da potencialização dos efeitos nas células tumorais. No uso clínico observa-se uma extensa toxicidade dos tecidos normais e minha experiencia pessoal com o uso da Bleomicina, Methotrexate e 5-Fluouracil utilizados isoladamente como potencializadores de radioterapia mostraram a necessidade de interrupção da terapeutica, devido à pessima tolerancia dos pacientes.

Os principais efeitos observados foram mucosite, dermatite, disfagia severa, infecções por fungos e bactérias, anorexia, mau estar geral e com consequência da piora do estado geral do paciente.

A tentativa do uso concomitante da radioterapia com a polioquimioterapia, sem o uso da cisplatina, também não foi possível devido à toxicidade observada.

Um caminho para melhorar a atuação da quimioterapia foi o início do seu uso prévio ao tratamento cirúrgico e/ou radioterápico. As vantagens teóricas desta prática pode ser resumida abaixo:

- 1 - Destruição das células com crescimento acelerado
- 2 - Desvitalização das células as quais podem espalhar no ato cirúrgico.
- 3 - Conversão de lesões inoperáveis em lesões potencialmente operáveis
- 4 - Diminuição da probabilidade de recidiva local.
- 5 - Valor potencial para erradicar disseminação metastática microscópica na recidiva local.
- 6 - Utilização das mesmas drogas ou esquema, caso haja pouca resposta prévia à cirurgia e/ou radioterapia, como manutenção adjuntiva.

Vários esquema quimioterápicos utilizados prévios à cirurgia e/ou radioterapia (8) nos revelou uma porcentagem de pacientes com sobrevida livre de doença acima daqueles nos quais a quimioterapia não foi utilizada previamente, e os melhores resultados foram com esquema onde a cisplatina fazia parte, embora fique claro que não há alteração na sobrevida global dos pacientes com doença avançada.

Dentre os esquemas mais efetivos cita-se aquele no qual usa-se combinação da cisplatina e a infusão contínua do 5-Fluouracil em 120 horas, com um total de tres ciclos prévios à radioterapia e/ou cirurgia. No presente esquema a dose de cisplatina empregada compreende 100mg/m<sup>2</sup>-EV no primeiro dia e com o 5-Fluouracil a dose de 1000 mg/dia em infusão de 24 horas durante 5 dias. O intervalo entre os ciclos é de 21 dias.

A resposta à este esquema terapeutico pode ser obsevada em uma série de 61 pacientes (9) conforme anotado abaixo:

**- TAXA DE RESPOSTA E ESTADIAIMENTO ( CISPLATINA E 5-FU/120h<sub>2</sub> )**

RESPOSTA	EC III	EC IV
REMISSAO COMPLETA	7 (78%)	26 (50%)
REMISSAO PARCIAL		24 (46%)
SEM RESPOSTA	2 (22%)	2 (4%)
COMPLETA + PARCIAL	7/9 (78%)	50/52 (96%)

**TOTAL DE 61 CASOS - RODNEY et al. 1965**

Para este grupo de 61 pacientes avaliados e com seguimento clínico mínimo de 18 meses e média de 36 meses, 62% (46) dos pacientes estão vivos e a comparação da terapeutica cirurgica e/ou radioterápica posterior não foi significativa.

Mais recentemente ativou-se um estudo com utilização combinada de radioterapia com a cisplatina (11), tendo sido avaliado 124 pacientes, Estádios III e IV, nos quais a droga foi dada em tres ciclos, com a dose de 100 mg/m<sup>2</sup>, endovenosa, nos dias 1,22 e 43 do tratamento radioterápico.

O tratamento radioterápico compreende a dose tumoral de 7.000 rads na lesão primária e 5.000 rads nas drenagens linfáticas regionais. Em um ano de controle 51% dos pacientes apresentavam-se livres da doença e 39% em dois anos. A taxa de resposta completa foi de 70% e este esquema oferece uma significativa melhora na sobrevida em 50% dos pacientes.

#### **BIBLIOGRAFIA:**

- 1 - Fletcher, GH., Textbook of Radiotherapy, 2nd Edition, 1980.
- 2 - Marcial, VA., Pajak TF.,: Radiation Therapy alone or in combination with surgery in Head and Neck cancer. Cancer 1985; 55: 2259-2269.
- 3 - Goldsmith, MA., Carter, SK.,: The integration of chemotherapy in to combined modality approach to cancer therapy. Cancer Treat. Rev.2: 137-158, 1975.
- 4 - Carter SK.,: The chemotherapy of head and neck cancer. Sem. Oncol. 4:413-424, 1977.
- 5 - Wittes, RE., Cvitkovic, E., Shah, J., Gerold, RP., Strong, EW: Cisplatin, in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck.
- 6 - Amer, MH., Combination chemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck cancer with cytosine arabinoside and bleomycin. Proc. Am. Soc. Oncol. 21: 474, 1980.
- 7 - Al-Sarraf, M., Binns, P., Gaghador. V Loh Jr., Wwaner, A.,: The adjuvant use of cisplatin, oncovin and Bleomycin ((COB)) prior to surgery and/or radiotherapy in untreated epidermoid cancer of head and neck. In: Adjuvant Therapy of Cancer - S. Jones, SE, Salmon ((EDS.)) New York., 1979 - pgs 421-428.
- 8 - Glick, MD. Taylor SG., Integration of chemotherapy into a combined modality treatment plan for head and neck cancer. A review. Int. J. Radiation Oncology, Biology and Phys. Vol. 7 pp. 229-242, 1980.



- 9 - Rooney et al., Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three courses induction therapy with 120 hours 5-Fluoracil infusion and cisplatin. Cancer 55: 1123-1128, 1985.
- 10 - Vincent T. de Vita, Jr. et al. Cancer-Principles and Practice of Oncology - 2nd Edition, Volume 1 - 1985 Pg. 428.
- 11 - Al Sarraf et al. Concurrent Radiotherapy and Chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG. Cancer 59: 259-265, 1987.