

Quimioterapia de Indução em Tumores de Cabeça e Pescoço

Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer

Silvestrini AA¹.

Secretaria de Saúde do Distrito Federal

Resumo

Os tumores de cabeça e pescoço são neoplasias agressivas, na maioria das vezes diagnosticadas em estádios avançados. O tratamento dos tumores avançados baseia-se em quimioterapia concomitante com radioterapia. O objetivo deste artigo é mostrar o papel da quimioterapia de indução nos tumores de cabeça e pescoço através de uma revisão dos artigos publicados. Estudos recentes mostram o benefício do tratamento quimioterápico de indução em tumores loco-regionalmente avançados.

Unitermos

Quimioterapia, indução, cabeça, pescoço.

Abstract

Head and neck tumors are aggressive neoplasms, diagnosed in advanced stages, in most of the cases. The treatment of choice for advanced H&N tumors is concomitant chemotherapy and radiotherapy. This paper aims to show the importance of induction chemotherapy in head and neck cancer, through a review of literature. Recent studies have shown the benefit of induction treatment in advanced H&N tumors.

Key Words

Chemotherapy, induction, head, neck.

INTRODUÇÃO

Os tumores de cabeça e pescoço são neoplasias agressivas que perfazem 5% das neoplasias nos EUA e 8% no mundo.¹ Estimativas do INCA para 2008 indicam que os tumores de cavidade oral são o sétimo em incidência com cerca de 10000 casos novos/ano, no Brasil, com predominância em homens.² A média de idade de incidência é de 60 anos mas com uma tendência de aumento na incidência em pessoas mais jovens.³

Essas neoplasias acometem o trato aerodigestivo alto (cavidade oral, orofaringe, hipofaringe e laringe), com maior frequência para cavidade oral e orofaringe.⁴ Predominam os carcinomas de células escamosas, com mais de 90% dos casos.⁵

Apesar de altamente curável nos estágios iniciais, mais de 60% dos pacientes se apresentam com estágios III e IV ao diagnóstico⁶, com taxas de sobrevida a cinco anos de 20 a 50% para o estágio III e 10 a 30% para EC IV.⁷

O tratamento standard para a doença locoregionalmente avançada (EC III e IV) compõe-se de quimioterapia combinada com radioterapia ou cirurgia seguida de radioterapia ou quimiorradioterapia adjuvante.⁸ Cerca de 50 a 60% destes pacientes irão recidivar ou desenvolver metástases à distância e os pacientes curados apresentarão limitações definitivas em decorrência do tratamento instituído.⁹

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO NOS TUMORES DE CABEÇA E PESCOÇO

Metanálise publicada no The Lancet¹⁰ em 2000, com o objetivo de avaliar o papel da quimioterapia nos tumores de cabeça e pescoço, mostrou que a quimioterapia como um todo aumentou a sobrevida global a 5 anos ($p < 0,0001$). Este benefício ocorreu principalmente à custa de quimioterapia concomitante à radioterapia ($p < 0,0001$) e esquemas à base de cisplatina e 5-fluorouracil ($p = 0,01$). Quimioterapia de indução não adicionou benefício ($p = 0,10$).

Algumas críticas que podem ser feitas são que apesar do benefício demonstrado com a quimioterapia concomitante à radioterapia:

¹ Anderson Arantes Silvestrini – Médico Oncologista
CORRESPONDÊNCIA: SQS 410, bloco G, entrada A, apto. 301 Asa Sul/Brasília CEP: 70276-070 - Tel.: (61) 3532-4504/ Cel.: (61) 9986-9200

- Maioria dos estudos utilizou quimioterapia em monoterapia e baixa dose.
- Quimioterapia intensiva, quando utilizada, levou a 90% controle local três anos.¹¹
- 17% pacientes desenvolverão metástases à distância, principalmente pacientes com tumores N3 e GIII, com 30% de risco de metástases à distância.^{12, 13}
- A toxicidade aguda, principalmente mucosite GIII/IV, ocorre em 36/67% dos pacientes em esquema concomitante de quimioterapia e radioterapia, o que é fator proibitivo para escalonamento de dose.

A crítica que se faz aos estudos de quimioterapia de indução avaliados nessa metanálise é que muitos destes utilizaram drogas pouco eficazes, esquemas sem agentes platinos, em baixas doses e em protocolos de curta duração. Os estudos que utilizaram esquemas combinados de cisplatina com 5-fluorouracil mostraram respostas que variaram de 57 a 80%, sendo 19 a 48% de respostas completas.

Outra crítica importante é sobre os métodos de avaliação de resposta à quimioterapia, que não leva em conta, na maioria das vezes, as comorbidades associadas. Além disso, a incidência anual de segunda neoplasia pode variar de 1,9 a 3,3%^{12, 14, 15} sendo esta dependente da manutenção do tabagismo.¹⁶

Estudo do RTOG mostrou que 80% das recidivas locais ocorrem nos primeiros 2 anos,¹⁷ o que demonstra que o aumento da sobrevida livre de doença é um fator importante nestes doentes com doença avançada. Pacientes com doença refratária à quimioterapia respondem mal à radioterapia e morrem cedo após início do tratamento^{18, 19} e a resposta à quimioterapia em pacientes não tratados é duas vezes maior que em pacientes com doença metastática ou recidivada após cirurgia e/ou radioterapia.²⁰

QUIMIOTERAPIA PRÉVIA COM TAXANES EM NEOPLASIA DE CABEÇA E PESCOÇO

Os taxanes, principalmente o docetaxel, mostraram-se ativos em estudos de fase I e II, em pacientes com doença metastática e recidivada, principalmente em associação com cisplatina e fluorouracil. Dois estudos, TAX 323²¹ e TAX 324²², foram publicados comparando quimioterapia de indução com três drogas à associação de cisplatina e fluorouracil. O TAX 323 (n=358) incluiu apenas pacientes com doença irresssecável enquanto o TAX 324 (n=501) incluiu também pacientes com doença ressecável, em protocolo para preservação de órgão.

Os dois estudos compararam esquemas de indução com duas drogas versus três drogas (DCF x CF), com pequena variação nas doses empregadas de quimioterápicos. No estudo TAX 323 utilizou-se docetaxel 75mg/m² d1 + cisplatina 75mg/m² d1 + fluorouracil 750mg/m² d1-d5 x cisplatina 100mg/m² d1 + fluorouracil 1000mg/m² d1-d5, enquanto no tax 324 comparou-se docetaxel 75mg/m² d1 + cisplatina 100mg/m² d1 + fluorouracil 1000mg/m² d1-d4 x cisplatina 100mg/m² d1 + fluorouracil 1000mg/m² d1-d5 (3 ciclos).

O tratamento com TPF resultou numa redução de 28% no risco de progressão de doença ou morte (p=0, 007) no TAX 323 e a 30% no TAX 324 (p=0, 006). A taxa de resposta foi significativamente maior no grupo do TPF, 68 x 54 % no TAX 323 (p=0, 006) e 72 x 64% no TAX 324 (p=0,07).

A sobrevida global foi superior nos dois estudos, conforme mostrado na Tabela 1, alcançando até 71 meses de sobrevida mediana, o que talvez se justifique pela inclusão de pacientes com doença ressecável.

A toxicidade encontrada foi principalmente medular, mas sem aumento na mortalidade (Tabela 2).

O estudo GORTEC 2000-0123 foi elaborado para responder se o esquema de indução com TPF é melhor que PF com a intenção de preservação de órgão. Pacientes com tumores de laringe e hipofaringe eram submetidos a três ciclos de indução com TPF ou PF e os pacientes com resposta completa ou parcial eram encaminhados para radioterapia complementar e os pacientes com resposta menor que parcial para cirurgia seguida de radioterapia. O esquema quimioterápico com três drogas

Tabela 1
Taxas de resposta e sobrevida nos estudos TAX 323 e TAX 324

	TAX 323	TAX 324
PFS	11 x 8,2m (p=0,007)	36 x 13m (p=0,004)
Sobrevida	18,8 x 14,5m(p=0,02)	71 x 30m(p=0,006)
Sobrevida 3a	37 x 26%	62 x 48%
RG	72 x 59% (p=0,006)	68 x 54% (p=0,07)
Mortalidade	27%	30%

Tabela 2
Toxicidade dos estudos TAX 323 e TAX 324

	TAX 323	TAX 324
Neutropenia	77 x 52%	83 x 56%*
Anemia	9 x 13%	4 x 11%*
Plaquetopenia	5,2 x 17,9%	12 x 9%*
Neutropenia febril	5,2 x 2,8%	12 x 7%
Mortalidade	2,3 x 5,5% (p=0,17)	nd

alcançou taxa de resposta global de 82,8% *versus* 60,8% para o esquema tradicional ($p=0,0013$), com preservação de órgão em 73% dos pacientes *versus* 63% ($p=0,036$).

Estudo publicado no congresso da ASCO em 2008²⁴ vem responder uma questão importante – *a quimio-terapia de indução melhora os resultados em relação ao tratamento combinado inicial?* O desenho deste estudo compara o tratamento prévio com TPF (Docetaxel 75mg/m² D1+ Cisplatina 80mg/m² D1 + Fluorouracil 800mg/m² D1-4) a um braço aleatorizado para quimioterapia (Cisplatina 20mg/m² D1-4 + Fluorouracil 800mg/m² IC D1-4) nas semanas 1 e 6 associada com radioterapia 66-70Gy para pacientes com EC III e IV. Pacientes no braço TPF eram tratados após quimioterapia de indução com mesmo esquema de quimioterapia e radioterapia combinado. Dissecção linfonodal era indicada para pacientes N2-N3 e com resposta patológica completa do tumor primário.

Os pacientes no braço do TPF evoluíram com mais neutropenia, GIII e IV em 52% dos casos, porém sem aumento da toxicidade não hematológica. A inclusão de esquema prévio com TPF não aumentou a incidência de toxicidade durante o tratamento combinado. Alcançou-se 6,5% de resposta completa após quimioterapia de indução e as respostas após 8 semanas do tratamento combinado chegaram a 50%. Resposta completa radiológica para tumores irresssecáveis alcançou 57,1% (TPF) contra 40% (braço combinado). Sobrevida global não foi alcançada no braço da quimioterapia prévia. Um número maior de cirurgias planejadas foi realizado no braço TPF (Tabela 3).²⁴

DISCUSSÃO

A quimioterapia de indução com esquemas mais intensivos mostra altas taxas de resposta parcial e completa e com isso seleciona os pacientes que melhor responderão à radioterapia combinada. Menor volume de tumor a ser irradiado reduz, consequentemente, a toxicidade. O estudo GORTEC 2000-0123 mostrou aumento nas taxas de resposta e preservação de órgão

para tumores de laringe e hipofaringe com o acréscimo de docetaxel ao esquema padrão.

O esquema TPF mostrou ganho de sobrevida global em dois estudos, em relação ao esquema padrão com cisplatina e fluorouracil, em tumores avançados de cabeça e pescoço.^{21, 22}

A grande dificuldade em nosso meio é selecionar os pacientes que conseguirão realizar quimioterapia de indução com regimes intensivos como o TPF, já que esta neoplasia se apresenta em pacientes tabagistas e etilistas crônicos, com comorbidades e desnutridos. Via para alimentação adequada deve ser proporcionada a estes pacientes, seja por gastrostomia ou sonda nasoesférica.

No congresso da ASCO de 2009 estudo italiano²⁵ de análise farmacoeconômica mostrou que a quimioterapia de indução com TPF é custo-efetiva em relação ao esquema padrão com cisplatina e fluorouracil, com “incremento de custo/efetividade” e “custo/utilidade” comparáveis a outras intervenções em saúde.

Dúvidas que ficam são se a substituição da cisplatina pelo anticorpo cetuximabe durante a radioterapia diminuiria a toxicidade e aumentaria a taxa de resposta e sobrevida e se a associação de cetuximabe à quimioterapia de indução com TPF é melhor que TPF isolado, já que em pacientes com doença metastática a associação com cisplatina e fluorouracil foi superior em termos quanto à sobrevida global em relação à quimioterapia isolada²⁶. Estas questões serão respondidas por estudos que estão em andamento.

Conflito de interesses: Nada a declarar.

REFERÊNCIAS

1. Jemal, A., Siegel R., Ward E., Murray T., Xu J., Thun M.J. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin. 2007; 57: 43-66.
2. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2008 – Incidência de câncer no Brasil. Ministério da Saúde, 2007.
3. Shemen, L.; Klotz, J. Et al. Increase of tongue cancer in young men. JAMA, 252:1857, 1984.
4. Ferlay, J., Bray, F. ET AL. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. International Agency for Research on Cancer (IARC). Cancer Base No. 5, Lyon, France, IARC Press, 2001.
5. Hitt, R.; López-Pousa, A. et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J. Clin. Oncol., 23(34):8636-8645, 2005.
6. Posner, M.; Vermorken, J. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. Semin. Oncol. 35:221-228, 2008.
7. Heinrich, I.; Waldfahrer, F. Et al. Evaluation of newly updated TNM classification of head and neck carcinoma with data from 3247 patients. Cancer, 83(10):2201-2207, 1998.

Tabela 3
Taxas de resposta e sobrevida

	Qt + Rxt (47)	TPF + Qt + Rxt (46)
RC 8 sem. (%)	21	50
RC 8 m. (%)	40	57,1
Sobrevida Global	33,3	na
Sobrevida 1 ano (%)	77,6	86
Cir. Planejadas N0 e N2/3	3/34	8/32
Cirurgia Salvamento	18/47	9/46
N apenas	16	5
T + N	2	4

RC: Resposta completa/ na: não avaliada

8. Rades, D.; Fehlaue, F. *et al.* Toxicity of two cisplatin-based radiochemotherapy regimens for the treatment of patients with stage III/IV head and neck cancer. *Head Neck*, 30:235-241, 2007.
9. Langendijk, J.; Doornaert, P. *et al.* Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* 26(22):3770-3776, 2008.
10. Pignon, J.P.; Bourhis, J. *et al.* Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet*, vol. 355: 949-955, 2000.
11. Vokes, E.; Kies, M. *et al.* Concomitant Chemoradiotherapy as Primary Therapy for locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *J. Clin. Oncol.* 18:1652-1661, 2000.
12. Brockstein B.; Haraf DJ, Kies M *et al.* Distant metastases after concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancer: risk is dependent upon pretreatment lymph node stage. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 414a (Abstr 1635).
13. Fortin A.; Albert M.; Eric V.; Josee A. Histologic grade as an independent predictor of distant metastases in head and neck cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 417a (Abstr 1647).
14. Zandwijk, N.; Dalesio, O. *et al.* EUROSCAN, a Randomized Trial of Vitamin A and N-Acetylcysteine in Patients With Head and Neck Cancer or Lung Cancer. *JNCI* 92:977-986, 2000.
15. Cooper, J.; Pajak, T. *et al.* Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on RTOG experience. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 17:449-456, 1989.
16. Kim, E.; Khuri, F. Second Primary Tumor Incidence Related to Primary Index Tumor and Smoking Status in a Randomized Chemoprevention Study of Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19:1642, 2000.
17. Tupchong, L.; Scott, C. *et al.* Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long term follow-up of RTOG Study 73-03. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys.* 20:21-28, 1991.
18. Monnerat, C.; Faivre, S., *et al.* End point for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann. Oncol.* 13:995-1006, 2002.
19. Panis, X.; Coninx, P. *et al.* Relation between responses to induction chemotherapy and subsequent radiotherapy in advanced or multicentric squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol.Phys* 18:1315-1318, 1990.
20. Forastiere, A.; Metch, B. *et al.* Randomized Comparison of Cisplatin Plus Fluorouracil and Carboplatin Plus Fluorouracil Versus Methotrexate in Advanced Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck: A Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 10:1245-1251, 1992.
21. Vermorken, J. B.; Remenar, E. *et al.* Cisplatin, Fluorouracil, and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357(17):1695-1704, 2007.
22. Posner, M.; Hershock, D. *et al.* Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N. Engl. J. Med.*, 357(17):1705-1714, 2007.
23. Lefebvre, J.; Horiot, J. *et al.* Phase III study on larynx preservation comparing induction chemotherapy and radiotherapy versus alternating chemoradiotherapy in resectable hypopharynx and larynx cancers: EORTC protocol 24954-22950. (Abstract) *J Clin Oncol* 25 (Suppl 18): A-LBA6016, 303s, 2007.
24. Paccagnella, A.; Bufolli, A. *et al.* Concomitant chemoradiotherapy (CT/RT) vs neoadjuvant chemotherapy with docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CT/RT in locally advanced head and neck cancer. Final results of a phase II randomized study. *J. Clin. Oncol.* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 6000).
25. Liberato, N.; Licitra, L. *et al.* TPF versus PF as induction therapy in unresectable head and neck cancer: A pharmacoeconomic analysis. *J. Clin. Oncol.* 27(15s): 2009 (May 20 suppl; abstr 6075).
26. Vermorken, M.D.; Mesia, R., *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.*, 359 (11): 1116-1127, 2008.