

EDITORIAL

Atualização em câncer de cabeça e pescoço: ASCO 2013

A reunião anual da ASCO 2013 em Chicago trouxe alguns dados importantes para o cenário do tratamento dos tumores de cabeça e pescoço, com destaque especial para o câncer de tireoide bem diferenciado iodo-refratário (CTBDIR) que teve seu espaço na sessão plenária deste ano com os resultados do estudo DECISION.

A Dra. Marcia Brose apresentou os resultados deste estudo de fase III cujo objetivo primário foi comparar a sobrevida livre de progressão (SLP) numa população de 417 pacientes com CTBDIR, com progressão de doença documentada, nos dois braços em que pacientes foram randomizados a receber sorafenibe ou placebo. Foi observada uma dramática melhora, dobrando a SLP (10,8 versus 5,8 meses), com 54,1% de taxa de controle de doença (12,2% de resposta parcial) e mostrando um perfil de toxicidade já conhecido e considerado manejável. Não houve impacto sobre sobrevida global, justificado pela presença de *crossover* entre os braços do estudo. Drogas antiangiogências como o sunitinibe e o pazopanibe já haviam sido extensamente estudadas em diversos ensaios clínicos de fase II, entretanto este é o primeiro estudo de fase III, num cenário onde a única droga aprovada era a doxorrubicina com um estudo de 1974. Assim, o sorafenibe pode ser considerado um novo tratamento padrão para CTBDIR. No entanto, ainda resta a dúvida de como selecionar os pacientes que realmente se beneficiarão e de como se identificar o momento certo de iniciar o tratamento, afinal 30% do grupo placebo não apresentaram qualquer progressão de doença no período de 1 ano.

Ainda sobre o câncer de tireoide, outro dado importante apresentado foi acerca da eficácia do cabozantinibe em pacientes com carcinoma medular de tireoide (CMT) com mutações dos genes RET e RAS. O cabozantinibe se mostrou uma droga ativa prolongando SLP no CMT, apresentando resposta principalmente em pacientes com tumores RET mutados (sobretudo com mutação T918M) e com algum benefício naqueles com RET 'selvagem' mas com mutação do RAS. Entretanto, é importante deixar claro que ainda não há corpo de evidência suficiente que justifique a pesquisa de mutações desses genes para guiar o tratamento do CMT neste momento.

A respeito da terapia de indução para o carcinoma espinocelular (CEC) de cabeça e pescoço, não houve nenhuma grande mudança de paradigmas. Já se passaram três décadas desde que começamos a estudar a terapia de indução como forma de intensificar o tratamento. O que sabemos é que parece haver uma redução no tamanho dos tumores e na incidência de metástases à distância, entretanto, até então não pôde ser demonstrado nenhum benefício consistente em sobrevida global quando esta estratégia é comparada a tratamento concomitante com quimioterapia e radioterapia. Portanto, com exceção de protocolos de preservação de órgão, quimioterapia de indução ainda não possui um papel definido. Neste contexto, gostaríamos de ressaltar dois estudos: um acerca da terapia de indução no subgrupo de pacientes com tumores HPV positivo, tema sempre aguardado com grande expectativa; e outro com a análise de segurança do tratamento com cetuximabe concomitante à radioterapia.

Já foi visto que aumentar a intensidade do tratamento não melhorou os desfechos na população de pacientes HPV positivos. Portanto, parece ser plausível o racional de usar a indução para selecionar respondedores e, dessa forma, reduzir a intensidade do tratamento concomitante definitivo com o objetivo de reduzir toxicidade e/ou sequelas. O E1308 é um estudo interes-

sante que mostra essa tendência de um novo ponto de vista para a quimioterapia de indução. Trata-se de um estudo de fase II com 80 pacientes portadores de CEC de orofaringe localmente avançado HPV-positivo os quais receberam quimioterapia de indução composta por cisplatina, paclitaxel e cetuximabe, por 3 ciclos e após foram submetidos a avaliação da resposta. Aqueles com resposta clínica completa participaram de um braço de tratamento com menor dose de radioterapia (54Gy em 27 frações) concomitante com cetuximabe enquanto aqueles com resposta parcial ou doença estável, receberam o tratamento com dose padrão de radioterapia (69,3Gy em 33 frações) também em concomitância com cetuximabe. Os resultados foram, de fato, notáveis, sendo que a maioria dos pacientes (78%) recebeu baixa dose de radioterapia apresentando uma taxa de resposta de 78% com 65% de resposta completa, e, apesar de dados de sobrevida ainda imaturos, foi observada uma taxa de 90% de sobrevida livre de progressão em 1 ano.

Este é primeiro estudo a investigar redução de dose da radioterapia nesta população e os resultados indicam que a quimioterapia de indução parece selecionar um grupo de pacientes com baixa taxa de recidiva dentre aqueles HPV positivos. Entretanto, é um estudo de difícil interpretação, uma vez que usou uma indução não usual e uma concomitância não padrão. Os autores justificam o uso deste protocolo de quimioterapia de indução baseado em estudos fase II que mostrava taxas de resposta completa de mais de 70%. É importante lembrar que o status do HPV é apenas um dos fatores prognósticos e que este pode ser encoberto, por exemplo, pelo status linfonodal e tabagismo, e que, dessa forma, não é todo paciente HPV positivo que seria candidato a deintensificação do tratamento.

Por fim, mas não menos importante, destacamos um estudo italiano com desenho complexo e cuja metodologia gerou muita discussão após sua apresentação. Trata-se de um estudo de fase II-III cuja porção fase II randomizava os pacientes a receberem ou não QT de indução com esquema TPF (docetaxel, cisplatina e fluorouracil) e em parte da fase III cada braço foi novamente randomizado para receber radioterapia concomitante com PF (cisplatina e fluorouracil) ou cetuximabe. O estudo possui dois desfechos primários: (1) sobrevida global em 3 anos da comparação indução versus não-indução e (2) toxicidade local G 3-4 da comparação cetuximabe versus PF. Uma vez que o número de eventos necessário para realizar a comparação indução versus não-indução ainda não foi atingido, nesta apresentação, os autores mostraram apenas os resultados da análise de toxicidade do tratamento concomitante. Para este *endpoint*, o estudo foi negativo uma vez que não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso de cetuximabe ou PF concomitante a radioterapia ($p = 0,551$). Ou seja, contrariando o senso comum, o cetuximabe não parece ser menos tóxico do que a quimioterapia baseada em platina quando usado como agente radiosensibilizante.

Iuri Santana, Gabriel Gil, Ernane Bronzatt e Gilberto de Lima Lopes Junior

Oncoclínicas do Brasil

Gilberto.lopes@oncoclinicas.com