



QT, RT e Protocolo de Preservação de Órgãos em Cirurgia de Cabeça e Pescoço – CEC laringe e faringe

Humberto Brito – R3 CCP

INTRODUÇÃO

- Tratamento tradicional: cir, RT ou cir+RT
- Estágios iniciais (I e II): resultados semelhantes entre tratamento cirúrgico e RT
 - Preservação da voz 70-95%
 - Sobrevida em 5 anos
 - Laringe: 60-95%
 - Hipofaringe: 40-60%
- Tumores avançados (III e IV)
 - Cir + RT é o método mais usado
 - Comprometimento funcional e estético

INTRODUÇÃO

- Objetivos da preservação de órgãos em CCP
 - Tratamento não cirúrgico
 - RT em fracionamentos não convencionais
 - Associação de modalidades combinadas de RT e QT
 - Taxas de controle locorregional semelhantes ao tratamento convencional
 - Preservação da voz
 - Melhora na qualidade de vida do paciente

QUIMIOTERAPIA NO CEC EM CCP

- Sobrevida média nos pacientes com CEC recidivado ou disseminado de trato aerodigestivo superior: 6 meses
 - Mesmo sem nenhum tratamento 20% atingem 1 ano
- QT isolada não altera a história natural da doença
 - Exceto por um aumento no tempo livre de doença -> pouca valia se forem computados o tempo de hospitalização, os custos e a toxicidade

QUIMIOTERAPIA NO CEC EM CCP

- Combinação mais ativa: 5-FU em infusão contínua por cinco dias + cisplatina
 - Taxas de resposta: 30% a 70% (respostas completas de 0% a 27%)

Tabela 110.1 Drogas Mais Utilizadas no Tratamento de Carcinomas Avançados e Recidivados de Vias Aerodigestivas Superiores e Taxas de Resposta	
<i>Droga</i>	<i>Taxa de resposta (%)</i>
Metotrexato	31
Bleomicina	21
Cisplatina	28
Carboplatina	22
Ifosfamida	26
5-fluorouracil	15

QT NEOADJUVANTE NO CEC EM CCP

- Vários estudos existem objetivando mostrar o papel da QT neoadjuvante em TU do trato aerodigestivo alto, visando:
 - Obtenção de ressecabilidade
 - Preservação de órgãos
 - Aumento de controle locorregional e de sobrevida
- Taxas elevadas de resposta do tumor foram observadas, mas sem melhora do controle locorregional ou aumento da sobrevida

QT NEOADJUVANTE NO CEC EM CCP

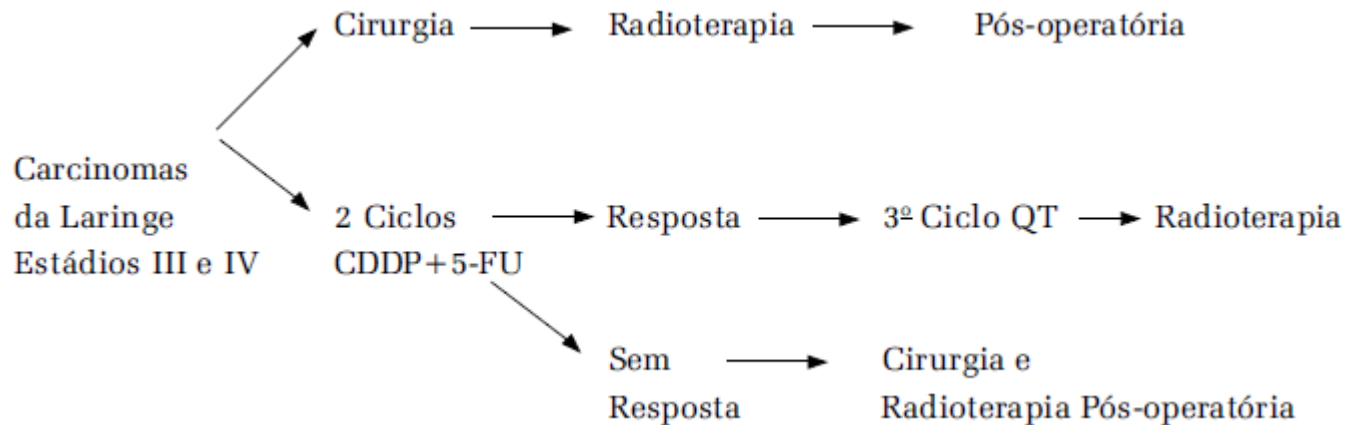
- Alguns estudos mostraram diminuição na incidência de metástases a distância, sem alteração na sobrevida global
- Em dois estudos (prospectivos, multicêntricos e randomizados) foi vista a eficácia desta modalidade em preservar a laringe sem comprometer a sobrevida global em pacientes com tumores primários da laringe e da hipofaringe
 - Veterans Administration Laryngeal Study Group, 1991 (n=332)
 - EORTC Head and Neck Cooperative Group, 1996 (n=202)

QT NEOADJUVANTE NO CEC EM CCP

- Nos dois estudos utilizou-se como QT neoadjuvante a cisplatina(CDDP) + 5-FU

Veterans Administration Laryngeal Study Group

- Pacientes e métodos
 - 332 pacientes com CEC avançado (estágios III e IV) de laringe virgens de tratamento foram randomizados em 2 grupos:



Veterans Administration Laryngeal Study Group

- Resultados
 - Após 2 ciclos de QT houve:
 - Resposta completa em 31% dos pacientes
 - Resposta parcial em 54% dos pacientes
 - Após 2 anos do tratamento sobrevida geral de 68% dos pacientes nos 2 grupos
 - Padrão de recorrência $\neq$ entre os 2 grupos:
 - Mais recorrências locais($P=0.0005$) e menos Mx a distância no grupo da QT($P = 0.016$)
Comparado ao da cir+RT

Veterans Administration Laryngeal Study Group

- Conclusão
 - Os resultados sugerem que a estratégia de tratamento envolvendo QT indutora + RT pode ser efetiva para preservar a laringe em um número significativo de pacientes sem comprometimento da sobrevida global

EORTC Head and Neck Cooperative Group

- Pacientes e métodos
 - 194 pacientes com TU em seio piriforme ou prega ariepiglótica foram randomizados em 2 grupos:
 - **G1**-94 pcts -> cir + RT(50-70 Gy)
 - **G2**-100 pcts -> 2 ciclos de QT neoadjuvante
 - Com resposta -> 3º ciclo + RT(70 Gy)
 - Sem resposta -> Cir + RT(50-70 Gy)

EORTC Head and Neck Cooperative Group

- Resultados
 - 202 pacientes entraram no estudo e 194 foram escolhidos
 - **G2**- resposta completa em:
 - 54% dos pcts com doença local
 - 51% dos pcts com doença regional
 - Falhas no tratamento local e regional
 - **G1**-12% e 19%
 - **G2**-17% e 23%
 - Menos Mx a distância no **G2** (25% versus 36%, $P = .041$)

EORTC Head and Neck Cooperative Group

- Resultados
 - Sobrevida média de 25 meses no G1 e 44 meses no G2
 - Laringe funcional presente no G2 em:
 - 3 anos: 42%
 - 5 anos : 35%

EORTC Head and Neck Cooperative Group

- Conclusão
 - Preservação da laringe, sem comprometer a sobrevivência parece viável em pacientes com câncer de hipofaringe. Com base nestas observações, a EORTC aceita a utilização de quimioterapia de indução seguida por radiação como o novo tratamento padrão nos seus futuros ensaios de fase III de preservação da laringe.

QT + RT NOS CARCINOMAS DA CCP

- Associação utilizada desde 1960
- Alguns estudos mostram um aumento na proporção de respostas completas
- Maioria dos estudos não mostrou impacto significativo na sobrevida quando comparado a RT exclusiva
- Observa-se “*in vitro*” a potencialização dos efeitos citotóxicos da radioterapia por certos quimioterápicos

QT + RT NOS CARCINOMAS DA CCP

- Bachaud e cols, 1996
- Estudo prospectivo e randomizado (n=83)
- Compara cisplatina (50mg/semana) + RT (39 pcts) *versus* RT isolada (44pcts), para adjuvância em pacientes com tumores avançados operados e de alto risco para recorrência (estágios III e IV)
- Houve maior sobrevida livre de doença (45% *versus* 23%; $p < 0,05$) e melhor sobrevida global (36 *versus* 13%; $p < 0,01$) do que no grupo controle (RT exclusiva)

QT + RT NOS CARCINOMAS DA CCP

- Haffy e cols, 1997 (n=203)
- Dois grupos:
 - **G1**-RT exclusiva
 - **G2**-RT + QT (MITOMICINA C)
- Mostraram diminuição da mortalidade causa específica (0,74 versus 0,51), melhora no controle local e regional (0,85 versus 0,66 e 0,76 versus 0,54) no braço experimental(**G2**)
- Sem diferença estatística na sobrevida global entre **G1** e **G2**

QT + RT NOS CARCINOMAS DA CCP

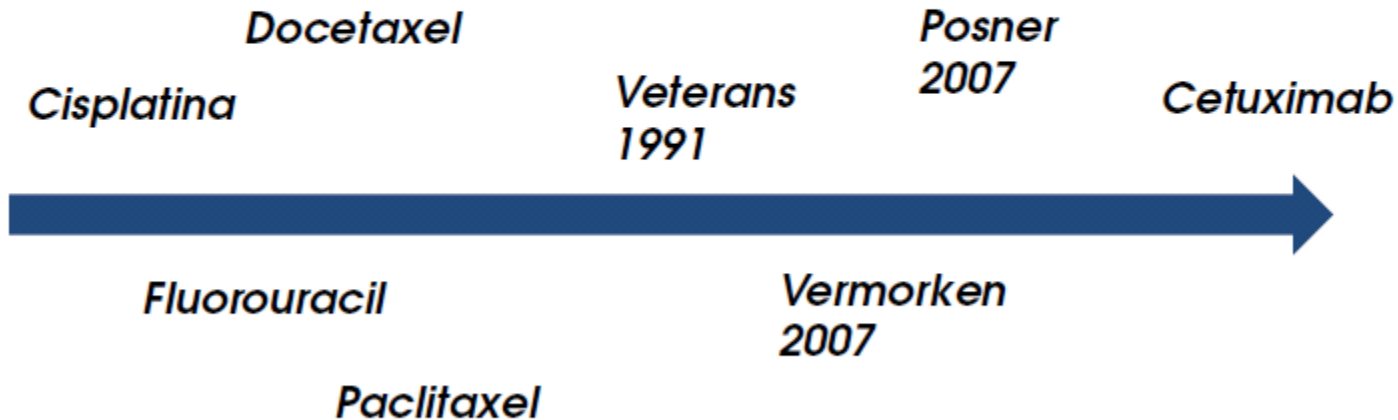
- Merlano e cols, 1996
- Estudo randomizado multicêntrico (n=157)
- Dois grupos
 - **G1**- RT exclusiva (n=77)
 - **G2**- QT(cisplatina e 5-FU) + RT(n=80)
- Obtiveram melhor controle locorregional e aumento de sobrevida global nos pacientes no braço experimental(**G2**)

QT + RT NOS CARCINOMAS DA CCP

- Baseados nos citados estudos e em outros, como os de Robbins(1996), Adelstein(1997), Posner(2007), Vermoken(2007)
 - Protocolos de preservação de órgãos na modalidade combinada (QT sensibilizante + RT) tem sido empregados especialmente para laringe utilizando as platinas, 5-FU e taxanos
 - Boas taxas de controle locorregional e de preservação da laringe
 - Boa sobrevida global com preservação do sítio primário, melhor do que RT isolada

QT + RT NOS CARCINOMAS DA CCP

Avanços nos Tratamentos de Preservação de Órgãos do Câncer de Cabeça e Pescoço



PRESERVAÇÃO DE ÓRGÃOS ESTÁGIOS III E IV

- Esquemas atuais com intenção curativa
 - Geral
 - QT com cisplatina (30 mg/m² EV em 1 hora, semanalmente) concomitante à RT de intensidade modulada-IMRT (7.000cGy)
 - Jovens sem co-morbidades e com TU primário grande(T3-4) e/ou N2-3:
 - QT neoadjuvante com cisplatina_(D1) + 5-FU_(D1-D5) + docetaxel_(D1 e de 3/3semanas) + G-CSF_(D6-D16) + Ciprofloxacina profilática
 - Tratamento: RT + QT(cisplatina)

PACIENTE SEM CONDIÇÃO CIRÚRGICA

- Radioquimioterapia por idade avançada e/ou comorbidades (Não é protocolo de preservação)
 - Ataque: Cetuximabe D1 (400 mg/m² EV)
 - Seguindo de 250 mg/m² EV semanalmente, até o final da RT.
 - Caso Cetuximabe não esteja disponível, RT isolada.

DOENÇA IRRESSECÁVEL

- Esquemas atuais com intenção paliativa (Não é protocolo de preservação)
 - Ataque: Cisplatina (D1) + 5-FU (D1 a D5), Docetaxel (D1 e de 3/3 semanas-por 3 ciclos)
 - Seguido por Cisplatina (100mg/m² - no D1, D22 e D43) concomitante a RXT (preferencialmente IMRT)

DOENÇA À DISTÂNCIA (M1)

- Ataque: Cisplatina $100 \text{ mg/m}^2 \text{ EV (D1)}$ + 5-FU, $1.000 \text{ mg/m}^2/\text{dia EV (D1 a D4)}$ + Cetuximab $400 \text{ mg/m}^2 \text{ EV}$, no D1 (dose de ataque),
- Seguimento de Cetuximab ($250 \text{ mg/m}^2 \text{ EV}$ semanalmente)

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Kowalsky, L. P. & Feher, O. **Preservação da Laringe em Carcinomas Epidermóides de Laringe e Hipofaringe Avançados Operáveis Utilizando Quimioterapia e Radioterapia.** in: Carvalho, M.B. **Tratado de cirurgia de cabeça e pescoço e otorrinolaringologia** 1ª ed. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 1455-1460
- 2 - The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. **Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer.** New Engl. J. Med. 324:1685-1690, 1991.
- 3 - Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al. **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. 88:890-899, 1996
- 4 - Bachaud, J. M. et al. **Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial.** Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 36:999-1004, 1996
- 5 - Haffy B, Son Y, Papac RR et al. **Chemotherapy as an adjuvant to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Mytomicin randomized trials.** J. Clin. Oncol. 15:268-276, 1997
- 6 - Merlano M, Benasso M, Corvo R et al. **Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with alternating radiotherapy alone in treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck.** J. Natl. Cancer Inst. 88:583-589, 1996
- 7 - Robbins TK, Fontanesi J, Wong FSH et al. **A novel organ preservation protocol for advanced carcinoma of the larynx and pharynx.** Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 122:853-857, 1996
- 8 - Adelstein DJ, Saxton JP, Lavartu P et al. **A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results.** Head Neck 19:567-575, 1997
- 9 - Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. **Cisplatin and fluoruracil alone or with docetaxel in head and neck cancer.** N Engl J Med. 2007 357:1705-1715.
- 10 - Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. **Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer.** N Engl J Med. 2007 357:1695-1704.
- 11 - CECAP - Centro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Vale do São Francisco **Recomendações de Quimioterapia para Profissionais** Disponível em : http://cecapvsf.com.br/prof_15.shtml [acessado em 30/09/2012]
- 12 - Almeida, T. L. **Como manejar os efeitos colaterais dos tratamentos BIOQUIMOTERÁPICO** Simósio Internacional Cancer de Cabeça e Pescoço - São Paulo, 2012 disponível em [\[http://www.rvmais.com.br/cabecaepescoco/aulas/1245_1300-Thiago%20Lins%20Almeida.pdf\]](http://www.rvmais.com.br/cabecaepescoco/aulas/1245_1300-Thiago%20Lins%20Almeida.pdf)