

ESTUDO-PILOTO COM IFOSFAMIDA/MESNA E CISPLATINA EM CARCINOMAS DA CABEÇA E PESCOÇO

A pilot study with ifosfamide/mesna with cisplatin in head and neck cancer

GILSON L. DELGADO*

Foram observados os resultados em um estudo-piloto com 13 pacientes avaliáveis, portadores de carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço. Utilizou-se, de modo neo-adjuvante, e ambulatorialmente, Ifosfamida, Mesna e cisplatina em dois grupos de pacientes: doses baixas (DB) e doses altas (DA). Foram incluídos oito pacientes no grupo DB e cinco pacientes no grupo DA. Como profilaxia da síndrome da toxicidade precoce utilizou-se hidratação, metoclopramida, dimenidrato e dexametasona. Os ciclos foram repetidos a cada três semanas.

No grupo DB não se observou nenhuma resposta completa (RC). Houve seis respostas parciais (RP), sendo 4 RP > 75%. A toxicidade foi aceitável, exceto por anemia grave e recorrente em dois pacientes, que exigiram suspensão da quimioterapia. O "performance status" (PS) melhorou em todos eles. Apenas três pacientes completaram os três ciclos previstos.

No Grupo DA houve RC em dois casos (no 1º e no 2º ciclos), e em três RP ≥ 50%. Apenas um paciente completou dois ciclos. O abandono da terapêutica ocorreu por toxicidade: em um paciente, uma elevação de até dez vezes os níveis séricos de creatinina (este em RC), e outros dois episódios de mucosites grau II. O PS melhorou em todos eles.

Conclui-se que o estudo deva continuar, com a utilização das doses acima, para obtenção de dados que apontem para doses mais eficazes e menos tóxicas desta associação de drogas.

Unitermos: Ifosfamida. Cisplatina. Câncer da cabeça e pescoço - quimioterapia.

Keywords: Ifosfamide. Cisplatin. Head and neck cancer - chemotherapy.

* Professor Titular de Oncologia Clínica - Faculdade de Medicina de Sorocaba - Pontifícia Universidade Católica de São Paulo. Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Conjunto Hospitalar de Sorocaba - SP.

Introdução

Ifosfamida (IFO) é uma droga alquilante que tem apresentado algumas vantagens sobre o seu análogo ciclofosfamida, entre as quais a eficácia em certas neoplasias malignas. Uma destas parece ser o carcinoma espinocelular (CEC) da região da cabeça e pescoço (CP), onde resultados iniciais têm demonstrado uma real eficácia terapêutica da droga isoladamente (1,3) ou em associação (2,3,4).

Neste estudo relatamos os resultados objetivos que foram encontrados com associação de IFO com cisplatina (CDDP), droga de reconhecida eficácia nesta classe de neoplasias. São analisados, ainda, a eficácia de doses diferentes de CDDP na associação.

Casuística e método

Endereço para correspondência: R. Abraão Mahuad, 140 - CEP 18030-380 - Sorocaba - SP.

Participaram do protocolo-piloto 17 pacientes, dos quais 13 foram avaliáveis para a resposta objetiva. Não foram ava-

Quadro I - Características dos pacientes observados

Esquema	Idade	Sexo	Raça	Localização do tumor primário	Estádio clínico	G*
DB	74	M	B	Primário desconhecido	IV	?
	65	M	B	Reborda alveolar	III	1
	68	M	B	Assoalho oral	II	?
	45	F	Pd	Língua-corpo	IV	1
	66	M	Pd	Área retromolar	II	2
	79	M	B	Língua-base	IV	1
	49	M	P	Assoalho oral	IV	2
DA	46	M	Pd	Língua-base	IV	4
	47	F	Pd	Seio piriforme	IV	3
	46	M	B	Área amigdaliana	IV	?
	56	M	B	Orofaringe	II	2
	54	M	B	Assoalho oral	IV	2
	47	M	B	Língua-corpo	III	1

(*) F= feminino, M= masculino; B= caucasiano, Pd= pardo ou negróide; G= grau de diferenciação celular de Broders.

liáveis dois pacientes do grupo baixas doses (um por abandono do tratamento após primeiro ciclo e um que havia completado recentemente o ciclo) e dois pacientes do grupo altas doses (um só havia sido submetido a um ciclo de tratamento e outro que morreu por causa não relacionada, no segundo dia após o primeiro ciclo). Os 13 pacientes avaliáveis eram portadores de CEC de CP cujas características estão apresentadas no quadro I. De modo aleatório cinco pacientes foram alocados para o tratamento com IFO + CDDP em doses altas (DA) e oito para o tratamento de IFO + CDDP em doses baixas (DB). Todos receberam a associação como quimioterapia neo-adjuvante ou proto-adjuvante.

Os dois esquemas utilizados foram: IFO- 2,5g/m² I.V. em quatro horas; Mesna nas doses de 40% da de IFO I.V. na hora, 20% I.V. na quarta hora e 40% V.O. na 8ª hora. A CDDP foi administrada nas doses de 20mg/m² I.V. em 30 minutos (dose baixa) ou de 50mg/m² I.V. em 30 minutos (dose alta). Todas as drogas foram usadas por três dias seguidos, a cada três semanas. A profilaxia da síndrome da toxicidade precoce foi realizada com a utilização de hidratação adequada, metoclopramida (1mg/kg I.V.), dimenidrato I.V. e dexametasona- 20mg I.V. Todos os ciclos foram realizados ambulatorialmente.

Os critérios de resposta objetiva foram os seguintes: remissão completa (RC) - desaparecimento clínico de toda e qualquer manifestação da doença neoplásica; remissão par-

cial maior que 75% (RP>75%) - redução de 75% ou mais das lesões mensuráveis (linear, superficial ou volumétrica); remissão parcial de 50% ou mais (RP≥50%)- redução volumétrica mensurável de 50% até 75% das lesões, a redução adequada das lesões avaliáveis; doença estável (DE) - ausência de modificação observável nas lesões avaliáveis, ou redução de, no máximo, 50% das lesões mensuráveis; doença progressiva (DP) - qualquer manifestação de nova doença neoplásica ou de crescimento das atuais localizações. DE e DP foram considerados fracassos terapêuticos. O "performance status" (PS) foi o da ECOG (0 a 4).

Todos os pacientes submeteram-se a exames clínicos antes de cada ciclo, e leucograma, hematócrito, hemoglobina, plaquetas, análise de urina, TGP, creatinina, depuração da creatinina endógena (DCE) antes do 1º ciclo (depois, só se alterado), magnésio sérico, e, se necessário, a audiometria. Outros exames subsidiários foram realizados quando necessários. Para graduação da toxicidade utilizamos os critérios da UICC.

Resultado

Em relação às doses

IFO foi utilizada em doses absolutas de 3,2 a 4,5g/dia/3 dias; CDDP em DB entre 30 e 35mg/dia/3 dias, e CDDP em DA, entre 65 e 100mg/dia/3 dias.

3/8 dos pacientes do grupo DB iniciaram o 1º ciclo com

Quadro II - Respostas objetivas

Doses baixas	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo	Total
RC	0	0	0	0/8
RP > 75%	1/8	2/7	3/3	4/8
RP ≥ 50%	2/8	2/7	-	2/8
DE	5/8	3/7	-	2/8
DP	0	0	-	0/8
Doses altas				
RC	1/5	1/1	-	2/5
RP > 75%	0	-	-	0/5
RP ≥ 50%	3/5	-	-	3/5
DE	1/5	-	-	0/5
DP	0	-	-	0/5

75% das doses previstas por DCE < 60ml/min; todas as DCE estiveram acima de 70ml/min a partir do 2º ciclo, quando receberam 100% das doses.

Um dos pacientes do grupo DB iniciou o 1º ciclo com 75% das doses por TGP = 2N, mas, normalizado o resultado depois, todos os ciclos seguintes foram com 100% das doses previstas. Todos os pacientes do grupo DA receberam 100% de todas as doses em todos os ciclos realizados.

Respostas objetivas

O quadro II mostra o número de pacientes que responderam objetivamente. Três dos oito pacientes em DB receberam três ciclos quimioterápicos completos. Apenas um dos pacientes em DA recebeu dois ciclos completos.

As causas de abandono da quimioterapia foram:

a - após o 1º ciclo - 1/8 da DB e 2/5 da DA saíram por toxicidade inaceitável; os dois pacientes da DA estavam com

Quadro III - Variação do PS* com o ciclo quimioterápico

	PS	1º ciclo	2º ciclo	3º ciclo
Doses baixas	0	3/8	5/7	3/3
	1	4/8	2/7	-
	2	1/8	0	-
Doses altas	0	1/5	1/1	-
	1	4/5	-	-
	2	0	-	-

* PS = Performance Status

RP ≥ 50% um óbito por acidente vascular cerebral isquêmico, em RC clinicamente (mas, doença microscópica à necropsia); um óbito por sangramento tumoral maciço.

b - após o 2º ciclo - 3/7 da DB excluídos por DE; 1/7 da DB por toxicidade (anemia grave recorrente) e em RP ≥ 50%, 1/1 da DA por toxicidade (hipercreatinemia grave), em RC.

c - após o 3º ciclo - um excluído por anemia recorrente e um óbito por possível mucosite.

Respostas subjetivas

A variação do "performance status" (PS) observado antes de cada ciclo quimioterápico pode ser observado no quadro III.

Toxicidade

A toxicidade observada qualitativamente foi importante em alguns pacientes, levando à necessidade da suspensão terapêutica. O quadro IV mostra o número de episódios tóxicos observados em cada um dos grupos de tratamento.

Discussão

Este estudo-piloto mostra a eficácia da associação IFO + CDDP em CEC da CP. A elevação da dose de CDDP melhora os resultados objetivos, mas ao mesmo tempo aumenta a toxicidade renal e as mucosas. Os dois episódios observados

Quadro IV - Toxicidade observada em cada um dos grupos de tratamento (número de episódios)

Sintomas	DB	DA
Náuseas	2	5
Vômitos	2	4
Astenia	2	1
Anorexia	2	1
Mialgias	1	2
Diarréia	0	1
Mucosite II	0	2
Hipoacusia	1	0
Leucócitos < 3000/mm³	4	0
Hemoglobina < 10g/dl	3	0
Hemoglobina < 7,5g/dl	6	0
Alopécia III	8	8
Creatinina = 3N	0	1
Creatinina = 10N	0	1
Hematúria micro ou macroscópica	0	0

de mucosites grau II, ocorreram no grupo DA. Um paciente no grupo DB teve óbito domiciliar cuja descrição pareceu corresponder ao de uma mucosite grave, mas, tal achado não foi confirmado. O grupo DB apresentou maior toxicidade à série vermelha. Alopecia grau III foi observado em 100% dos pacientes. Não se observou hematúria micro ou macroscópica importante com a associação de Mesna.

Toxicidade foi o principal motivo de suspensão da terapêutica, inclusive de alguns pacientes que estavam com respostas objetivas importantes. Isto pode ter sido dependente da dose de CDDP utilizada: nefrotoxicidade foi observada em um paciente com DA que exigiu suspensão terapêutica apesar da RC obtida.

Observe-se, entretanto, que RC só foram obtidas no grupo DA (um após o 1º ciclo, e outro após dois ciclos). RP > 75% foram resultados importantes com o grupo DB. Resultados semelhantes já foram observados com IFO em doses de 1.5 g/m²/dia/5 dias, associada à CDDP, 10mg/m² I.V./d/5 dias (4). Nossos resultados podem, portanto, não serem decorrentes do uso de doses menores de CDDP, mas, da menor intensidade de dose utilizada neste grupo, já que quatro pacientes (em oito) tiveram 75% das doses de IFO e DDP programadas administradas no 1º ciclo quimioterápico.

Isto exigirá, em um estudo posterior, que os pacientes sejam selecionados para receber sempre 100% das doses para uma otimização da intensidade de dose. Pacientes deverão ser selecionados quando apresentarem DCE > 70ml/min. e provas hepáticas normais.

IFO isolada raramente consegue obter RC (1,3).

Pai et al. (4) utilizando IFO isoladamente obtiveram 53%

de RC+RP, não foram muito diferentes dos obtidos com a associação de IFO+CDDP (64% RC+RP). Em nossa análise, isto ocorreu provavelmente pela insuficiência da dose de CDDP. Nossas primeiras observações mostraram que no grupo com BD não houve nenhum paciente com RC.

Uma observação importante deste estudo está centrada na obtenção de resultados objetivos, com RC em um ou dois ciclos quimioterápicos, no grupo com DA de CDDP. Tornasse necessário, portanto, uma adequação terapêutica de doses e associações para buscar aumento de respostas objetivas associadas a menor toxicidade.

Não observamos motivo para modificação de doses de IFO. Mesna foi absolutamente eficaz na uroproteção, mas, aparentemente, não na nefroproteção da associação IFO+CDDP.

A melhoria do PS pôde significar alguma melhora na qualidade de vida dos pacientes; eventualmente o grupo DA pode ter piorado transitoriamente a qualidade de vida, mas, a prazo maior, todos os pacientes apresentaram uma melhora ou manutenção do PS.

Pelo número reduzido de casos não foi possível correlacionar resposta e grau de diferenciação celular, localização do tumor primário ou qualidade da resposta objetiva do tumor ou do linfonodo.

Este estudo aponta para um maior número de pacientes que deva ser observado para resposta e toxicidade, podendo sugerir-se novas doses de CDDP para reavaliação da eficácia e redução da toxicidade, ou ainda a associação com outras drogas. Outra importante contribuição deste estudo é a possibilidade real e simples de administração dos quimioterápicos a nível ambulatorial.

Summary

It was conducted a pilot study with 13 available patients with epidermoid carcinoma of the head and neck, with neoadjuvant chemotherapy. Ifosfamide, Mesna and cisplatin were used in 2 groups: high-dose (HD) and low-dose (LD). All 3 drugs were given for 3 consecutive days every three weeks, up to 3 cycles. As prophylactic regimen for early toxicity syndrome was used hyper-hydration, metoclopramide-dimmenidrate and dexametasone.

LD group - no complete responses (CR) were observed; 6 had partial responses (PR); (4 with PT > 75%). Toxicity was acceptable, except for serious and recurrent anemia in 2 patients. Only 3 pts completed 3 cycles.

HD group - there were CR (in the first and second cycles), and 3 PR > 50%. Only one patients completed 2 cycles. Toxicity was the reason for therapeutic discontinuation: 1 pt. showed a 10N creatinine level but with reversible changes (we had CT with one cycle); 2 episodes of grade II mucositis were observed. Performance status was improvement in all patients at the end of treatment.

It was concluded that the study must go on with new schedules of dosis, to improve tumor response and reduce toxicity.

Referências bibliográficas

- 1 - CUPISSOL, D.; FAVIER, F.; FAVIER, C.; SERROU, B. - Evaluation of ifosfamide in the treatment of head and neck tumors and anaplastic lung carcinoma. In: International Cancer Congress, 13 th, Seattle, 1982.
- 2 - FOCAN, C.; LEHUNG, S.; BAYS-GALLAIX, R. - Ifosfamide (with mesna), vincristine and cisplatinum for carcinoma of the head neck. Cancer Treat Rev 10 (suppl. A): 159-61, 1983.
- 3 - LEGENT, F.; BEAUVILLAIN, C. - Experimentation clinique de l'Holoxan 1000. Quest Ned. 31: 377-80, 1978.
- 4 - PAI, V. R.; PARIKH, D. N.; MAZUNDAR, A. T. - Phase II study of high dose Ifosfamide as a single agent and in combination with cisplatinum in the treatment of advanced and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. EUR J Cancer (suppl. 2), 1991 (abstracts 877).