

**ESTUDO FASE II UTILIZANDO PACLITAXEL E RADIOTERAPIA
CONCOMITANTES NO TRATAMENTO DE CARCINOMAS
ESPINOCELULARES AVANÇADOS DE
CABEÇA E PESCOÇO**

OLAVO FEHER

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador: Profº. Dr. Andrew John Simpson
Co-Orientador: Profº. Dr. Luiz Paulo Kowalski**

**São Paulo
2000**



FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

**.....
ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Feher, Olavo

Estudo fase II utilizando paclitaxel e radioterapia concomitantes no tratamento de carcinomas espinocelulares avançados de cabeça e pescoço /
Olavo Feher -- São Paulo, 2000.

p. 46

Dissertação(mestrado)--Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Andrew John Simpson.

Descritores: 1. RADIOTERAPIA/tratamento. 2. PACLITAXEL/tratamento. 3. CÂNCER CABEÇA PESCOÇO/avançado. 4. CARCINOMA ESPINOCELULAR/tratamento.



DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha esposa MARTA e minhas filhas JULIANA e BEATRIZ, pelo apoio, carinho e compreensão pelo tempo despendido na elaboração deste.

AGRADECIMENTOS

Ao **PROF. DR. ANDREW JOHN GEORGE SIMPSON** e ao **PROF. LUÍZ PAULO KOWALSKI**, pela sua valiosa contribuição como orientadores para a realização deste trabalho.

Às sras. **SUELI FRANCISCO** e **ROSINÉIA AGUIAR CARNEIRO**, bibliotecárias, pela gentileza, disponibilidade e presteza, sempre que solicitadas.

A todos os pacientes que participaram deste estudo prospectivo, cuja colaboração foi essencial para a sua realização.



ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	12
3	ARTIGO CIENTÍFICO	13
4	DISCUSSÃO	35
5	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

RESUMO

Feher O. Estudo fase II utilizando paclitaxel e radioterapia concomitantes no tratamento de carcinomas espinocelulares avançados de cabeça e pescoço. São Paulo; 2000. [Dissertação de Mestrado – Fundação Antônio Prudente]

A combinação de quimioterapia e radioterapia administrados concomitantemente é considerado o tratamento padrão para os Carcinomas Espinocelulares (CEC) avançados irressecáveis de cabeça e pescoço. O paclitaxel é uma droga com atividade promissora em várias linhagens celulares humanas, além de possuir atividade nos CEC do tracto aerodigestivo superior. Este estudo tem como proposta avaliar prospectivamente, a eficácia e a toxicidade do tratamento combinado com paclitaxel concomitante à radioterapia nos CEC avançados e irressecáveis da cabeça e pescoço. Trinta e um pacientes portadores de CEC avançado ou irressecável do tracto aerodigestivo superior participaram do estudo. A radioterapia consistia de uma dose total de 66 a 70 Gy administrados em fração única diária de 1,8 a 2 Gy, por um período de oito semanas. O paclitaxel foi administrado em infusões semanais de 45 mg/m² (tempo de infusão de uma hora) durante todo o período da radioterapia. As taxas obtidas de resposta completa e parcial foram respectivamente de 43,3% (I.C. 95% 25,5-62,6%) e 40% (I.C. 95% 23,7-58%), totalizando uma taxa de respostas objetivas de 83,3%. A sobrevivência mediana da população foi de 49,4 semanas com sobrevivência em um ano de 48%, sendo que 36 e 20% dos pacientes estão vivos e livres de tumor, decorridos respectivamente ,um e dois anos do tratamento. A toxicidade severa consistiu principalmente de mucosite em 43% e dermatite actínica em 40% dos pacientes. Perda ponderal superior a 5% do peso basal ocorreu em 43%. A colocação de sonda nasogástrica se fez necessária em 70% dos pacientes para suporte nutricional, devido à toxicidade aguda para mucosa. O tempo de permanência mediano das sondas foi de 28,1 semanas, (I.C. 95% de 0 – 63,1 semanas). Concluímos que o uso da combinação paclitaxel e radioterapia em fracionamento convencional é factível em regime ambulatorial, em pacientes portadores de CEC avançados de cabeça e pescoço. Esta combinação mostrou-se bastante ativa nestes tumores. A toxicidade foi significativa, porém suportável, requerendo seguimento intensivo dos pacientes e o envolvimento de uma equipe multidisciplinar.

SUMMARY

Feher O. **Estudo fase II utilizando paclitaxel e radioterapia concomitantes no tratamento de carcinomas espinocelulares avançados de cabeça e pescoço.** [Phase II study of concomitant paclitaxel and radiotherapy in the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck]. São Paulo; 2000. [Dissertação de Mestrado - Fundação Antônio Prudente]

The combination of chemotherapy and irradiation is considered standard of care for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Usually these combinations involve the use of cisplatin combinations concurrent with radiotherapy. Paclitaxel has shown single agent activity in SCCHN. Besides, this drug is a promising radiosensitizer for some human solid tumors. This is a phase II pilot trial to evaluate the feasibility, efficacy and toxicity of paclitaxel administered concurrently with radiotherapy in advanced unresectable SCCHN. Thirty one patients with advanced SCCHN were enrolled in this trial. Radiotherapy consisted of 66 to 70 Gy delivered over 8 weeks to the primary tumor and lymphatic drainage, with a fractionation scheme of 1.8 – 2 Gy/field/day. Paclitaxel was administered weekly in a 1-hour intravenous infusion, at a projected dose of 45 mg/m². The complete and partial response rates were 43.3 % and 40% respectively, with an overall response rate of 83.3%. Median survival was 49.4 weeks, and 1-year survival , 48%. Thirty six and 20%of the patients are alive and free of disease after one and two years. Grade 3/ 4 acute radiation toxicity consisted mostly of mucositis, cutaneous reaction and weight loss. Feeding tube placement was required in 70% of the patients, for nutritional support. Median duration of feeding tube was 28.1 weeks (95% CI 0 – 63.1 weeks). Paclitaxel concurrent with radiotherapy is very active in squamous cell carcinoma of the head and neck and warrant further trials. Toxicity is significant but manageable.

1 INTRODUÇÃO

O tratamento convencional para os Carcinomas Espinocelulares (CEC) do tracto aerodigestivo superior consiste basicamente na ressecção cirúrgica, seguida ou não de radioterapia, ou alternativamente, no uso da radioterapia como modalidade única. Em pacientes portadores de tumores em estádios precoces T1 e T2² sem comprometimento linfonodal cervical, estas modalidades resultam em taxas de controle local do tumor entre 70 a 95% para os pacientes portadores de tumores primários da laringe^{12,31,32,47,48}, 40 a 60% para os portadores de tumores primários da hipofaringe^{25,30,43,46} e superior a 60% para os tumores primários da cavidade oral e orofaringe^{11,35,38}. Em tumores mais avançados de forma geral, nos estádios T3 ou T4 e especialmente nos pacientes com envolvimento linfonodal regional (N1 ou mais)², a eficácia de ambas as modalidades no controle do tumor primário e linfonodos regionais é substancialmente menor²⁷. Além disto, o tratamento cirúrgico implica em grandes ressecções teciduais com comprometimento funcional e estético marcantes. Exemplificando, o tratamento cirúrgico dos tumores avançados da laringe e hipofaringe requer freqüentemente a laringectomia total ou faringolaringectomia, associada ao esvaziamento cervical uni ou bilateral para o controle local do tumor primário.

Estratégias terapêuticas visando a melhoria na eficácia destes tratamentos e nas taxas de controle local e regional dos CEC do tracto aerodigestivo superior vêm sendo empregadas nas últimas duas décadas. Entre elas pode-se citar esquemas de fracionamento mais agressivos de radioterapia e associações de quimioterapia e radioterapia.

A radioterapia hiperfracionada é um dos exemplos de intensificação do efeito tumoricida da radioterapia, através da alteração na dose e regime de fracionamento. O conceito de hiperfracionamento pressupõe a redução da dose de irradiação por fração, o que permite um incremento na dose total, para um mesmo nível de reações tardias. Para que não se prolongue demasiadamente o período total de tratamento, adotam-se duas frações diárias de irradiação. Espera-se assim um aumento da resposta tumoral, mas às custas de um aumento das reações agudas¹⁷. Esquemas de radioterapia hiperfracionada vêm sendo empregados com grande freqüência na radioterapia moderna, especialmente nos CEC de cabeça e pescoço. O estudo cooperativo multicêntrico randomizado europeu conduzido pela *European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC-22791^{20,21} comparou um esquema convencional de radioterapia a um esquema de hiperfracionamento, em pacientes portadores de CEC da orofaringe com estádios T2, T3, N0, N1 (menores que 3 cm.). A radioterapia convencional consistia de uma fração diária de 1,8 a 2 Gy, durante 7 a 8 semanas (ou seja, 35 a 40 frações), dose total de 70 Gy; a radioterapia hiperfracionada consistia de duas frações diárias de 1,15 Gy, durante 7 semanas (portanto, 70 frações), dose total de 80,5 Gy. Os pacientes tratados com o esquema hiperfracionado apresentaram taxas de controle local superiores aos tratados com esquema tradicional. Após 5 anos 56% dos pacientes do grupo de hiperfracionamento se encontravam livres de tumor comparados a 38% no grupo de fracionamento convencional. Esta melhoria no controle local e regional do tumor traduziu-se em um prolongamento do tempo de sobrevivência para o grupo de hiperfracionamento ($p=0,05$). Embora a incidência de reações agudas severas tenha sido mais elevada no grupo de hiperfracionamento, a de reações tardias de dano tecidual não diferiu entre os grupos. Este achado foi confirmado em outro estudo publicado por FU et

al. (1995)¹⁵. Ao analisar os resultados do estudo 83-13 do *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG 83-13), FU et al concluiram que o hiperfracionamento permitiu o incremento da dose total de irradiação até 81,6 Gy sem que houvesse aumento das reações tardias; entretanto, o intervalo entre as frações foi determinante na incidência destas.

Uma outra forma de se intensificar a radioterapia é através da utilização de esquemas acelerados. Nestes, a dose da fração é mantida próxima à dose usual (1,8 a 2,0 Gy), porém o intervalo entre as frações é diminuído e, consequentemente, a duração do tratamento. A dose total de irradiação também é diminuída. O principal obstáculo à aceleração é a alta incidência de reações agudas muito severas. Além destas, observaram-se em estudos pilotos uma alta incidência de reações tardias; entretanto, incrementos nas taxas de controle local e regional em CEC da cabeça e pescoço foram promissores⁹.

A radioterapia contínua hiperfracionada e acelerada (CHART) é uma estratégia alternativa que visa a intensificação da radioterapia, utilizando-se de ambas as técnicas, aceleração e hiperfracionamento. Nesta modalidade, a dose individual das frações é reduzida, mas são administradas três frações diárias. Neste caso, a dose total administrada é menor (54 Gy), porém o tempo total de tratamento é bastante reduzido (12 dias)⁹. Um estudo multicêntrico internacional randomizado⁸, comparando a modalidade CHART com a radioterapia fracionada convencional obteve resultados semelhantes de controle local, regional e sobrevivência livre de doença e global entre os dois grupos. A toxicidade aguda em mucosa oral foi mais severa no grupo experimental, porém sua resolução foi mais precoce. Não houve diferença na incidência de reações tardias entre os grupos. Uma variação de CHART, foi estudada pelo grupo multicêntrico

radioterápico da EORTC, em portadores de CEC da cabeça e pescoço avançado (EORTC 22851). Neste estudo os pacientes eram divididos aleatoriamente em dois grupos de tratamento: um grupo submetido à CHART (72 Gy em 45 frações aplicadas em 5 semanas) e outro à radioterapia convencional (70 G em 35 frações, aplicadas em 7 semanas). A eficácia em termos de controle local e regional favoreceu o grupo CHART; entretanto a taxa de sobrevivência tumor-específica não diferiu entre os grupos. As reações de dano tecidual normal, aguda e tardia foram muito mais severas no grupo experimental.

Outra alternativa para intensificar a atividade da radioterapia nos CEC da cabeça e pescoço é a associação de quimioterapia e radioterapia. Esta associação vem sendo utilizada no tratamento dos CEC de tracto aerodigestivo superior, desde a década de 60, com agentes únicos com atividade significativa nesses tumores (metotrexato, bleomicina, fluoracil, hidroxiuréia e derivados da platina). Embora alguns destes estudos exibissem um aumento da proporção de respostas completas, a grande maioria não mostrou impacto significativo na sobrevida dos pacientes⁴¹.

O racional desta associação é a potencialização dos efeitos citotóxicos da radioterapia por certos quimioterápicos, observado *in vitro*⁴². Os mecanismos responsáveis pela radiosensibilização não estão totalmente elucidados. Em nível celular, em situações em que se observa o sinergismo, acredita-se que ele ocorra devido ao comprometimento dos mecanismos de reparo do dano subletal ao DNA, imposto pela radioterapia. Existem diferentes substratos para esta atividade, como por exemplo a interferência em enzimas responsáveis pela manutenção do *pool* intracelular de nucleotídeos (hidroxiuréia - ribonucleotídeo redutase; fluoracil - timidilato sintetase)^{7,14},

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

.....
ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

interação direta com o DNA (derivados da platina)⁴, sincronização de células em fases mais radiosensíveis (paclitaxel)²⁹.

Um exemplo particularmente interessante é a gemcitabina. Sabe-se que é uma droga que tem uma atividade radiosensibilizante extremamente potente; o efeito sensibilizante está associado à depleção exclusiva de dADP do *pool* intracelular de nucleotídeos⁴⁴.

Estudos publicados na década de 90 têm mostrado que o uso de tratamento com quimioterapia e radioterapia combinadas, administradas concomitantemente e de modo contínuo pode melhorar o controle locorregional e aumentar as taxas de sobrevivência global ou livre de tumor nestes pacientes.

Um pequeno estudo randomizado, comparando cisplatina em dose fixa (50 mg/semana) concomitante à radioterapia, à radioterapia em fracionamento convencional, como tratamento adjuvante em pacientes com tumores avançados operados e de alto risco para recorrência (invasão extracapsular linfonodal)³. Obteve-se prolongamento significativo de índices de sobrevivência no grupo experimental, a saber: sobrevivência livre de recorrência locorregional (70% versus 55%, p=0.05), sobrevivência livre de doença (45 versus 23%, p<0.02), sobrevivência corrigida por mortalidade devida a doenças intercorrentes (51 versus 23%, p<0.05) e mesmo sobrevivência global (36 versus 13%, p<0.01). Do mesmo modo, em dois estudos sucessivos em pacientes portadores de CEC do tracto aerodigestivo superior (*Yale Mitomycin Randomized Trials*)¹⁸ utilizou-se no braço experimental a mitomicina C concomitante à radioterapia, no contexto adjuvante. Notou-se, também, benefícios em relação à diminuição da mortalidade causa específica (0.74 vs 0.51), melhora no controle local e regional (0.85 vs 0.66 e 0.76 vs 0.54) no braço experimental.

Em pacientes com tumores avançados e irrессecáveis, um estudo randomizado multicêntrico italiano, utilizando cisplatina e fluoracil e radioterapia de modo seqüencial e rapidamente alternados, mostrou melhora do controle locorregional e aumento de sobrevida global nos pacientes no braço experimental³³.

Protocolos de modalidade combinada, nos quais quimioterapia e radioterapia são aplicados concomitantemente, têm sido empregados também com a finalidade de preservação de órgãos, especialmente a laringe, utilizando cisplatina ou carboplatina como radiosensibilizante^{26,36}. Estudo randomizado, prospectivo, realizado na Cleveland Clinic¹ em CEC da cabeça e pescoço com dois braços, comparando a radioterapia convencional com radioterapia associada à quimioterapia concomitante (fluorouracil e cisplatina), ambos como terapia pré-operatória, mostrou resultados significativamente melhores no grupo de tratamento combinado em termos de sobrevida livre de recorrência em 3 anos (67 vs. 52%, p=0,03), incidência de metástases à distância (10 vs. 21%, p=0,04) e sobrevida global com preservação do sítio primário (57 vs. 35%, p=0,02).

Muito embora a associação concomitante de quimioterapia e radioterapia vem mostrando benefícios concretos no tratamento destes tumores, existe claramente espaço para incrementar a sua eficácia e minimizar a toxicidade. A associação de novas drogas com atividade radiosensibilizante à radioterapia é provavelmente uma das direções a seguir no desenvolvimento da modalidade combinada. Neste cenário, o paclitaxel surge como uma alternativa interessante.

O paclitaxel é um produto natural retirado do tronco da árvore *Taxus brevifolia*, com atividade antineoplásica conhecida desde a década de 60, mas cuja atividade antineoplásica veio emergir apenas 30 anos após. O mecanismo de ação está relacionado à interação com os microtúbulos. Diferentemente dos alcalóides da vinca que interagem com dímeros da tubulina, o paclitaxel se liga preferencialmente aos microtúbulos, especificamente à subunidade β da tubulina, nos 31 aminoácidos da região N-terminal³⁸. Ao ligar-se ao seu alvo, a droga desvia o equilíbrio entre dímeros da tubulina e microtúbulos no sentido do polímero, estabilizando os microtúbulos e impedindo sua despolimerização. A estabilidade excessiva da rede de microtúbulos impede sua reorganização dinâmica, essencial para a realização de passos essenciais na mitose.

Estudos em cultura de células demonstraram atividade moderada contra linhagens leucêmicas de camundongos (L1210, P388 e P1534), carcinossarcoma de Walker 256, sarcoma 180 e tumor de pulmão de Lewis. Atividade significativa foi também detectada contra melanoma B16 e também contra leucemia e tumores sólidos humanos³⁷.

Estudos toxicológicos pré clínicos em animais, efetuados em ratos mostraram efeitos tóxicos mais acentuados em células de renovação mais rápida. Efeitos tais incluíram mielossupressão, diarréia, perda de peso (relacionado à dose), êmese, adipsia e ulcerações em mucosas.^{22,23}

Estudos farmacocinéticos com infusão prolongada (6 e 24 hs.) mostraram que o paclitaxel apresenta um padrão de eliminação bifásico, embora com variabilidade interpaciente substancial. Concentrações plasmáticas obtidas em infusões de 3 a 96 horas (inferiores a 0.05 a 0.1 μmol) são capazes de produzir efeitos biológicos *in vitro*.

Estudos com infusões mais rápidas mostram um padrão de eliminação não linear, onde concentrações plasmáticas mais elevadas são atingidas, saturando efetivamente os processos de distribuição e eliminação. A distribuição tecidual é saturada com concentrações plasmáticas atingidas com doses inferiores a 175 mg/m² (infusão em 3 horas) enquanto que os processos de eliminação são saturados com concentrações plasmáticas correspondentes a doses superioras a 175 mg/m² (infusão em 3 horas)^{5,24,45}.

O volume de distribuição é superior à água corpórea total, indicando ligação extensa a proteínas do plasma ou teciduais (tubulina). De fato, ligação a proteínas plasmáticas é superior a 95%. A droga penetra em quase todos os tecidos, com a exceção do SNC e testículos (santuários). Concentrações elevadas são atingidas em fluidos de terceiro espaço (ascite e derrame pleural), acima de 0.1 µM^{5,24,37,45}.

O fígado é o órgão primário para eliminação do paclitaxel, que é metabolizado e excretado na bile. Aproximadamente 20% da dose administrada em humanos, é recuperada na forma ativa ou como metabólitos na bile coletada por 24 horas após a dose. No entanto, como a distribuição da droga é extremamente ampla, redistribuição, metabolismo e eliminação do paclitaxel é lenta. Estudos preliminares com paclitaxel marcado com radiosótopos em humanos mostrou a recuperação de apenas 71% da droga (ativa ou metabólitos) nas fezes coletadas durante 5 dias^{5,24,45}.

Em CEC de tracto aerodigestivo superior, estudo fase II conduzido pelo ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), em tumores recorrentes, na dose de 250 mg/m² em infusão de 24 horas, mostrou um índice de resposta de 40%, sugerindo assim, tratar-se de uma das drogas de maior atividade nestes tumores. Outros estudos pilotos têm mostrado índices de respostas semelhantes¹³.

Os efeitos antimicrotúbulos do paclitaxel, levando à acumulação transitória de células neoplásicas em fase G2M do ciclo celular, que é a fase de radioossensibilidade máxima, têm despertado o interesse para a investigação do potencial desta droga como substância radioossensibilizante.

Estudos *in vitro* mostram que o paclitaxel parece ter atividade radioossensibilizante para algumas linhagens tumorais humanas como melanoma, astrocitoma, carcinoma mamário e ovariano²⁹. No entanto, em outras linhagens tumorais como carcinoma de pulmão, de cervix e de pâncreas não se observa este efeito radioossensibilizante.

A atividade radioossensibilizante nas linhagens sensíveis está relacionada ao aumento da fração de células na fase G2M, sendo que em MCF-7 (carcinoma mamário humano), a utilização de manobras que previnem a progressão das células no ciclo celular (e.g., cicloheximida), bloquearam este efeito²⁹.

O tratamento *in vitro* de linhagens de CEC de laringe com paclitaxel revela a extrema sensibilidade destas à droga, sendo inibidas com concentrações muito menores do que as atingidas com doses clinicamente utilizadas. Em todas estas linhagens se obteve um acúmulo significativo de células em fase G2M após tratamento com paclitaxel¹⁰.

Um estudo experimental utilizando duas linhagens de carcinoma espinocelular, SCC-9 (orofaringe) e HEP-2 (laringe), encontrou sensibilização à radiação ionizante pelo paclitaxel, em doses que podem ser utilizadas na prática clínica²⁸.

Uma série de estudos experimentais³⁴ sugere como mecanismo principal de interação entre o paclitaxel e a irradiação ionizante o bloqueio das células na fase G2M do ciclo celular, aumentando a proporção de células nesta fase do ciclo, na qual as

células apresentam sensibilidade máxima à radiação ionizante. Em alguns tumores o paclitaxel é um potente indutor de apoptose, processo que pode aumentar a reoxigenação das células tumorais hipóxicas, aumentando assim sua sensibilidade à radiação ionizante. Em relação aos tecidos normais, a interação do paclitaxel é menor do que com as células tumorais. Além disso, parece ocorrer apenas com tecidos de resposta aguda.. A biologia molecular da interação é pouco conhecida, mas vem sendo intensamente estudada. Alguns estudos sugerem que a presença de mutações do gene supressor de tumores p53 em tumores não afete adversamente a resposta ao paclitaxel ou à associação paclitaxel e radioterapia, muito embora a presença destas mutações afete negativamente a resposta de tumores a diversos quimioterápicos e à radioterapia isoladamente²⁵.

Estes dados sugerem que além de possuir atividade marcante *in vitro* em linhagens de CEC CCP, e de ser provavelmente a droga mais ativa contra estes tumores, o paclitaxel parece ser uma droga promissora como radio sensibilizante.

Em uma série de estudos clínicos realizados com o paclitaxel administrado semanalmente, concomitante à radioterapia, a avaliação farmacocinética mostrou que neste esquema a droga se manteve continuamente acima dos níveis críticos (definidos experimentalmente) para que a radio sensibilização ocorra durante todo o curso de radioterapia¹⁶.

Atualmente, existe apenas um estudo de fase I, que associa radioterapia concomitantemente ao paclitaxel¹⁹, em carcinomas espinocelulares da cabeça e pescoço. Neste estudo, administrando-se o paclitaxel semanalmente, a dose máxima tolerada para a associação obtida foi de 30 mg/m². A toxicidade limitante de dose foi mucosite oral e orofaringeana, ocorrendo um evento letal no extrato de dose seguinte (40 mg/m²) por sangramento, devido a rotura da parede orofaringeana. A toxicidade hematológica e

outras tipos de toxicidade não hematológica obtidas foram de grau leve. Este estudo foi publicado em meados de 1997, época em que já havíamos recrutado a maioria dos pacientes de nosso estudo e realizado uma modificação, portanto optamos por não modificá-lo novamente com base nos resultados do estudo acima.

Este estudo tem por objetivo avaliar a eficácia em termos de resposta tumoral e toxicidade do paclitaxel administrado semanalmente numa dose fixa, durante todo o curso de radioterapia, em portadores de CEC da cabeça e pescoço avançados irrессecáveis (excetuando-se os carcinomas de rinofaringe e de antro maxilar).

2 OBJETIVOS

1. Avaliar em estudo piloto a viabilidade da combinação paclitaxel e radioterapia administrados concomitantemente em regime ambulatorial, nos pacientes portadores de Carcinoma Espinocelular de Cabeça e Pescoço, avançados e irressecáveis.
2. Avaliar e eficácia da combinação em termos de resposta tumoral e controle locorregional.
3. Avaliar a toxicidade da combinação.

3 ARTIGO CIENTÍFICO

Abstract

Purpose: The combination of chemotherapy and irradiation is considered the standard of care for the treatment of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Paclitaxel has shown single agent activity in SCCHN. Besides, this drug is a promising radiosensitizer for some human solid tumors. This is a phase II trial to evaluate the feasibility, efficacy and toxicity of paclitaxel administered concurrently with radiotherapy in advanced unresectable SCCHN.

Methods and Materials: Thirty-one patients with advanced SCCHN were enrolled in this trial. Radiotherapy consisted of 66 to 70 Gy delivered over 8 weeks to the primary tumor and lymphatic drainage, with a fractionation scheme of 1.8 – 2 Gy/field/day. Paclitaxel was administered weekly in a 1-hour intravenous infusion, at a projected dose of 45 mg/m².

Results: The complete and partial response rates were 43.3 % and 40% respectively, with an overall response rate of 83.3%. Median survival was 49.4 weeks, and 1-year survival, 48%. Thirty six and 20% of the patients are alive and free of disease after one and two years. Grade 3/ 4 acute toxicity consisted mostly of mucositis, cutaneous reaction and weight loss.

Conclusions: Paclitaxel concurrent with radiotherapy is very active in squamous cell carcinoma of the head and neck and warrant further trials. Toxicity is significant but manageable.

Introduction

The gold standard of care for squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) is surgical resection, either followed or not followed by radiation therapy. These treatments are effective for localized tumors (stages I and II). However, for locoregionally advanced tumors (stages III and IV) the benefit is less clear, since the majority of patients will eventually die of locoregional recurrence¹, with the exception of laryngeal primaries. Neoadjuvant chemotherapy, despite decreasing the rate of distant metastasis and allowing for organ preservation, failed to improve survival^{2,3,4}.

Concurrent chemoradiotherapy has shown promising results either in the adjuvant treatment of high risk patients^{5,6}, or in the neoadjuvant setting, as an organ preserving strategy⁷. This modality has also been increasingly employed in the treatment of advanced tumors^{8,9}. In fact, two meta-analysis indicate an improvement in overall survival when chemotherapy is administered concurrently to radiotherapy^{10,11}.

Paclitaxel, a spindle cell poison, has shown interesting single agent activity in head and neck squamous cell carcinoma, in a multicentric phase II study¹². Leonard et al demonstrated that paclitaxel can act synergistically to radiotherapy in two cell lines of squamous cell of head and neck (SCC-9 and HEP-2 lines). Furthermore, the synergy occurred in doses achievable within the clinical scenario¹³.

Although cisplatin is considered the standard drug for combination with radiotherapy, a few recent trials with paclitaxel given concurrently with radiotherapy, either as a single agent or in combination with other cytotoxic agents, have shown promising results in advanced SCCHN^{14,15,16}. While paclitaxel may be a promising radiosensitizer, there is no consensus over its optimal schedule. Pharmacokinetic data

suggest that potentially radiosensitizing drug levels of paclitaxel may persist for several days after once per week administrations¹⁷.

This pilot trial combines paclitaxel by weekly infusions with conventional once-daily radiotherapy in advanced unresectable SCCHN. The purpose of the study is to determine the efficacy and feasibility of this combination, and also the associated toxicity.

Materials and methods

Eligibility criteria for this clinical trial required: histologically confirmed squamous cell carcinomas of the head and neck (excluding the nasopharynx, paranasal sinuses and salivary glands); stage IV unresectable tumors or patient's refusal to a potentially curative surgical procedure; Karnofsky performance status of 60 or greater; no evidence of distant metastasis. All patients were M0. Stage was assigned according to the staging system of the American Joint Committee on Cancer¹⁸.

Pretreatment evaluation included a complete medical history, physical examination, panendoscopy, chest radiograph and a CT scan of the involved head and neck region. Other staging procedures for distant metastasis were undertaken if indicated. Pretreatment blood tests included complete blood counts, urea, creatinine, sodium, potassium, magnesium, calcium, uric acid, liver enzymes (SGOT, SGPT, alkaline phosphatase), bilirubins, total protein and albumin; an electrocardiogram and urinalysis were also obtained from all patients. Patients were deemed ineligible if they had an actual neutrophil count under 1,500/mm³, hemoglobin less than 10g/dl, platelet count under 100,000/mm³, creatinine greater than 1.5mg/dl, liver enzymes greater than twice the upper normal limit or a total bilirubin level greater than 1.6 mg/dl. Patients

with decompensated heart failure, uncontrolled angina, any other active serious systemic illness or an active infection were also considered ineligible. The study was approved by the Hospital do Câncer Institutional Ethical Review Board and written informed consent was obtained from all eligible patients prior to enrollment.

Enrolled patients were initially evaluated by a multidisciplinary team consisted of medical and radiation oncologist, head and neck surgeon, and a nutritionist. All patients underwent prophylactic dental care prior to initiation of radiotherapy and a feeding tube placed when indicated.

Radiotherapy was given in daily fractions of 1.8-2 Gy to a total dose between 66 and 70 Gy, delivered from a 4 MeV linear accelerator. Opposed lateral fields were used for the primary tumor and upper neck and an anterior field for the lower neck and supraclavicular fossae. Initial fields comprised primary tumor and neck nodes up to 50.4 Gy (cord shielding at 45 Gy); primary site field reduced at 50 and 64 Gy. The primary site received a final boost after 64 Gy, with 1 cm margins..

Chemotherapy consisted of paclitaxel (Taxol® - Bristol-Myers Squibb) at 45 mg/m² in a 1-hour intravenous infusion, administered weekly, every monday, during the whole radiation course. Diphenidramine (25mg), dexametasone (20mg) and ranetidine (50mg) were administered intravenously 1 hour prior to paclitaxel as prophylaxis against hypersensitivity reactions. Paclitaxel dose reductions were planned for hematological and non-hematological toxicities. Four dose levels were used: 45 mg/m² (level 0), 40 mg/m² (level -1), 35 mg/m² (level -2) and 30 mg/m² (level -3). Initial level was set to achieve a dose-intensity equivalent to a cytotoxic paclitaxel schedule (135 mg/m²). Despite dose reduction, acute toxicity precluded uninterrupted radiotherapy delivery.

Thus, after the first five patients completed the treatment program, the protocol had to be amended to introduce a one-week rest after the fifth week of therapy.

During the whole treatment period, patients were seen weekly in order to monitor and treat acute side effects. Supportive measures during therapy included aggressive analgesia, hydration and antibiotics, when clinically indicated. Nasogastric feeding tubes were placed as soon as oral intake was impaired. Acute toxicity was graded using the World Health Organization (WHO) Common Toxicity Criteria.

Approximately four weeks after the completion of treatment, patients were evaluated by the surgeon and CT scans were repeated. Response of measurable disease was assessed by the World Health Organization criteria²⁰. Survival times were calculated from the date radiotherapy was started and analyzed as of October 1999. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier product limit method²¹.

Results

Between October/ 95 and December/ 98, 31 patients with advanced SCCHN entered this protocol, of which one patient was excluded due to ineligibility (paranasal sinus primary), thus resulting in the 30 patients included in this analysis. Patient characteristics are shown in Table 1. Seventy four percent of the patients had an unresectable T4 lesion and 73% had N2 –3 cervical node involvement. A single patient with a T3N0 laryngeal primary was included due to refusal to undertake surgical treatment. The most common primary site was oropharynx followed by oral cavity.

Chemotherapy with paclitaxel could be administered for the entire radiotherapy in 70% of the patients, the other 23% received five to seven doses; only two patients

received less than five doses of paclitaxel. The mean dose intensity actually delivered was 36.1 mg/m²/week (i.e., 80% of the initially planned dose intensity). Introduction of the one-week brake accounted for reduced dose-intensity.

Grade 3 and 4 acute toxicity mostly consisted of mucositis and cutaneous reactions (Table 2). Due to painful stomatitis and odynophagia, 70% of the patients required placement of a feeding tube for nutritional support, at some point during treatment. Median duration of feeding tube was 28.1 weeks (95% C.I. 0 – 63 weeks). During therapy 43% of the patients presented a weight loss of 5% or more of the baseline weight. All patients required mild to moderate strength opioids for pain relief. Hematological toxicity nausea and vomiting and peripheral neuropathy were all very mild.

A treatment break of one to two weeks was introduced after the initial five patients were treated due to severe mucosal toxicity requiring discontinuation of radiotherapy. After that, no patients required treatment interruptions. Consequently, radiation duration was increased by a median of 20% (median duration of 67.5 days).

Assessment of response at four weeks after completion of the protocol revealed 12 complete responses (CR) and 13 partial responses (PR). In four patients the disease remained stable and in one patient the tumor progressed despite therapy.

Eight patients underwent salvage surgery for local or regional tumor progression after completion of therapy: three patients originally assigned as a CR, four patients as a PR and another patient with a stable tumor. Surgical procedures consisted of three total laryngectomies plus partial pharyngectomies and radical neck dissections and five radical neck dissections. Pathological findings revealed complete absence of tumor either in the primary site or in the neck nodes in four patients (3 originally in CR and 1

PR). In another patient, only 1/27 lymph nodes resected showed a microscopic focus of tumor cells. Considering surgical assessment, the CR rate was 43.3% (95% CI 25.5 – 62.6%) and the PR rate 40% (95% CI 23.7 – 58.0%) with an overall response rate of 83.3% (95% CI 66.8 – 93.6).

Late complications, either secondary to the therapy itself or to salvage surgery, are listed in Table 4. Of note, one CR patient died due to a carotid rupture three months after salvage1 surgery; other complications such as fistulas and flap necrosis were also seen. In the non-operated group, there were two late laryngeal stenosis (one due to tumor progression) and two patients developed severe dysphagia, despite a sustained CR.

With a median follow up of 55.8 weeks, median survival time is 49.4 weeks, with a 1-year survival of 48.6%. Locoregional control at 1 year is 65.6% (Figure 1). Eight patients (36%) are alive and free of disease after one year and six (20%) are still alive with no tumor recurrence after two years.

Discussion

The combination of chemotherapy and radiotherapy administered concomitantly has become the standard of care for advanced unresectable SCCHN; it offers the potential for prolonging survival and also for organ preservation. More aggressive irradiation schedules, such as hyperfractionated irradiation has been shown in the EORTC study²² to be superior to a conventional once daily fraction schedule in oropharyngeal squamous cell carcinomas. The preliminary results of the RTOG 9003 trial²³ comparing four different radiation fractionation schedules recently presented, suggest an improvement in local-regional control in both the hyperfractionation and the accelerated fractionation with concomitant boost arms. However, even in the context of

hyperfractionated irradiation there seems to be a better locoregional control when chemotherapy is administered concurrently as compared to irradiation alone⁸.

While platinum based regimens combined with radiotherapy mostly improve locoregional control, there is some debate whether those combinations improve overall survival. Thus, the evaluation of new combinations are warranted.

Paclitaxel has been identified as a suitable drug in the setting of combined modality in SCCHN¹⁴⁻¹⁶. It has single agent activity and also shows radiosensitization properties *in vitro*, in human lineages of SCCHN¹³. Recently, results of a phase II trial of the weekly combination of carboplatin and paclitaxel, concurrent to conventionally fractionated irradiation, showed promising response rate (93%) and survival figure (53% at 3 year) in those patients ²⁴.

In this report we demonstrated that paclitaxel administered weekly, concurrently with conventional radiotherapy is highly active in advanced unresectable SCCHN. Responses occurred both in the primary tumors and in metastatic cervical lymph nodes.

The clinical assessment of tumor response in these patients was difficult. In many instances, remaining palpable cervical nodes after the completion of therapy were found to be pathologically negative for carcinoma. In our study, four patients underwent a neck dissection on the basis of persistent lymphadenopathy and in two, the surgical specimen was pathologically negative and in another, only a microscopic focus of tumor was found. Equally, residual necrotic masses at the primary site can present as a recurrence a few months following completion of treatment. Two patients in this study underwent a surgical procedure on the grounds of worsening dysphagia and odynophagia that appeared a few months after the completion of the treatment and the surgical specimen

displayed a persistent necrotic mass and no pathological evidence of tumor either at the primary site or cervical lymph nodes.

In spite of the fact that most patients recurred, our locoregional control rate is promising; 17% of our patients had an isolated metastatic recurrence. Although the median overall survival was less than one year, 36 and 20% of the patients are alive and free of disease at one and two years, respectively.

Toxicity continues to be a problem, especially mucositis, cutaneous reaction and odynophagia. Despite the aggressive use of feeding tubes, weight loss was significant. This underscores the necessity of intensive support by a multidisciplinary team in assisting these patients.

In summary, paclitaxel given concurrently with radiation in a weekly schedule is very active for advanced SCCHN. Toxicity although brisk is manageable. This combination warrants further clinical trials in this setting.

References

1. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:184-194.
2. Forastiere AA. Randomized trials of induction chemotherapy: a critical review. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991;5:725-736.
3. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-1690.
4. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski 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* 1996;88:890-899.
5. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, 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* 1996;36:999-1004.

6. Hafty BG, Son HY, Sasaki CT, et al. Mitomycin C as an adjunct to postoperative radiation therapy in squamous cell carcinoma of the head and neck: results from two randomized clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:241-250.
7. Adelstein DJ, Kalish LA, Adams GL, 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* 1997;19:567-575.
8. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-1804.
9. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized study comparing radiation alone (RT) versus radiation with concomitant chemotherapy (CT) in stages III and IV oropharynx carcinoma (ARCORO). Preliminary results of the 94.01 study from the French Group of Radiation Oncology for Head and Neck Cancer (GORTEC) (Abstr 1484). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:385A.
10. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83-91.
11. Bourhis J, Pignon JP, Designé M, et al. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): (1)

Loco-regional treatment vs same treatment + chemotherapy(Abstr 1486). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:386A.

12. Forastiere AA, Neuberg D, Taylor SG IV, et al. Phase II evaluation of Taxol in advanced head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;15:181-184.
13. Leonard CE, Chan DC, Chou TC, et al. Paclitaxel enhances in vitro radiosensitivity of squamous carcinoma cell lines of the head and neck. *Cancer Res* 1996;56:5198-5204.
14. Machtay M, Aviles V, Kligerman MM, et al. A phase I trial of 96-hour paclitaxel infusion plus accelerated radiotherapy for unresectable head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:311-315.
15. Chougule PB, Akhtar MS, Akerley W, et al. Chemoradiotherapy for advanced inoperable head and neck cancer: a phase II study. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:(Suppl 1):s58-s63.
16. Flood W, Lee DJ, Trott A, et al. Multimodality therapy of patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: preliminary results of two pilot trials using paclitaxel and cisplatin. *Semin Radiat Oncol* 1999;9(suppl 1):s64-s69.

17. Glantz MJ, Choy H, Akerly W, et al. Weekly paclitaxel with and without concurrent radiation therapy: toxicity, pharmacokinetics, and response. *Semin Oncol* 1996;23(6 Suppl 16):s128-s135.
18. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Kennedy BJ, editors. Manual for staging of cancer. 4th ed.. Philadelphia: J.B.Lippincott; 1992. (American Joint Committee on Cancer)
19. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-214.
20. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-481.
21. Horiot JC, Le Fur R, N'Guven T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. *Radiother Oncol* 1992;25:231-241.

22. Fu K, Pajak T, Trott A, et al. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: preliminary results of RTOG 9003 (Abstr.1). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:145.
23. Haas ML, Sunthalingam M, Conley BA, et al. Radiation therapy with concurrent weekly carboplatin and paclitaxel in advanced stage unresectable squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45(suppl 3):s149

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

Table 1. Patient characteristics

Characteristics	# patients (%)
Median age (range)	52,8 (32,0 - 69,9)
Sex	
Male	30
Female	0
Primary site	
Oral cavity	8 (27%)
Oropharynx	11 (37%)
Hypopharynx	6 (20%)
Larynx	4 (13%)
Unknown	1 (3%)
T stage	
T2	2 (7%)
T3	6 (20%)
T4	22 (73%)
Performance status (KPS)	
100	2 (7%)
90	9 (30%)
80	12 (40%)
70	7 (23%)
N stage	
N0	3 (10%)
N1	5 (17%)
N2	12 (40%)
N3	10 (33%)

Table2. Treatment toxicities

Grade (%)[*]

	0	1-2	3	4
Mucositis	-	57	33	10
Cutaneous reaction	3	57	37	3
Leukopenia	60	40	0	0
Anemia	20	73	7	0
Infection	70	20	10	0
Peripheral neuropathy	30	63	7	0
Nausea	70	27	3	0
Mialgia	84	13	3	0
Allergic reaction	90	10	0	0
Alopecia	93	7	0	0
Feeding tube			70%	
Greater than 5% weight loss			43%	
Performance status decline			40%	
Toxic death [†]			3%	

* National Cancer Institute common-toxicity criteria

[†] Toxic death possibly attributable to the treatment

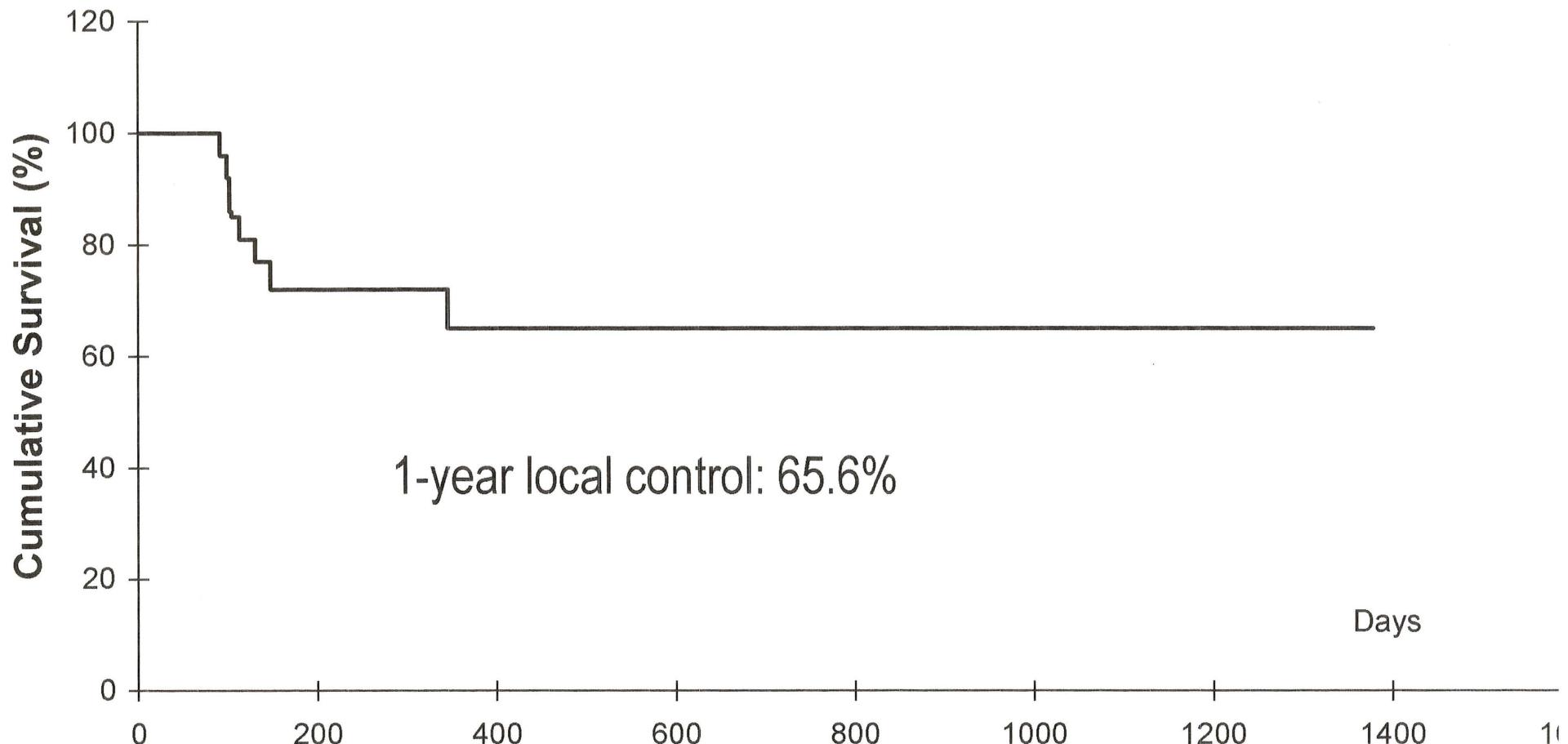
Table 3. Response to treatment

Response	N (%)	95% CI (%)
CR [*]	13 (43.3)	25.5 – 62.6
PR [†]	12 (40.0)	23.7 – 58.0
OR [‡]	25 (83.3)	66.8 – 93.6

* Complete response rate; † Partial response rate; ‡ Overall response rate

Table 4. Late complications

Complications	# patients
Severe dysphagia	2
Laryngeal stenosis	2
Tracheal esophageal fistulla	1
Cervical fistulla	1
Flap necrosis	1
Carotid rupture	1
Trismus	1



4 DISCUSSÃO

Atualmente, a combinação de quimioterapia e radioterapia administradas concomitantemente é uma modalidade aceita como padrão para o tratamento do carcinoma espinocelular do tracto aerodigestivo superior em estádio avançado e irressecável. Esta associação oferece a possibilidade de benefícios como: incremento nas taxas de controle local e regional da doença, prolongamento do período de sobrevivência e até a possibilidade como tratamento definitivo, com preservação da anatomia e função. Muito embora a radioterapia hiperfracionada tenha se mostrado superior em ralação à radioterapia convencional, no estudo multicêntrico randomizado conduzido pela EORTC¹⁹, a associação foi superior quando comparada à radioterapia hiperfracionada isolada, no estudo da Duke University⁶.

As drogas quimioterápicas mais estudadas no contexto da combinação quimioterapia e radioterapia são os análogos da platina. Tendo em vista os resultados, de forma geral, certamente há espaço para melhoria. Assim, novas drogas com atividade radiosensibilizante são candidatos potenciais para a associação. Os pacientes portadores de CEC da cabeça e pescoço freqüentemente apresentam outras comorbidades, o que muitas vezes limita o emprego da cisplatina. Este é um outro motivo para o emprego de drogas alternativas para utilizar em combinação com a radioterapia, que possuam um perfil diverso de toxicidades. Neste contexto, o paclitaxel aparece como alternativa aprazível para a combinação com a radioterapia. Além de possuir atividade como agente isolado nos CEC de cabeça e pescoço, apresenta atividade radiosensibilizante *in vitro* nestes tumores.

Neste estudo demonstramos que a combinação do paclitaxel administrado concomitante à radioterapia é factível em nosso meio, em regime ambulatorial e possui uma atividade antitumoral elevada nos CEC de cabeça e pescoço avançados. Respostas tumorais foram observadas tanto nos tumores primários quanto nos linfonodos cervicais, o que é surpreendente, uma vez que os linfonodos metastáticos volumosos geralmente respondem de maneira menos pronunciada à combinação.

A avaliação clínica da resposta tumoral em pacientes portadores de tumores avançados é problemática. Neste estudo, em algumas ocasiões linfonodos residuais ainda palpáveis, mesmo após o término da radioterapia se mostravam patologicamente livres de comprometimento tumoral após ser realizado o esvaziamento cervical. Especificamente, quatro pacientes foram submetidos a esvaziamento cervical, indicado com base na persistência de linfonodos palpáveis. Em dois destes, o espécimen cirúrgico se mostrou completamente livre de acometimento tumoral residual microscópico, enquanto que num terceiro, apenas um foco microscópico tumoral foi encontrado.

Do mesmo modo, massas necróticas residuais após o término do tratamento, no local do sítio primário podem simular uma recorrência tumoral ou mesmo ausência de resposta ao tratamento. Isto foi observado neste estudo em dois pacientes, que foram submetidos à ressecção cirúrgica de “resgate”, por apresentarem quadro de disfagia progressiva e edema cérvico-facial, alguns meses após o término do tratamento quimioterápico e radioterápico. Em ambos os pacientes, o espécimen cirúrgico mostrou

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
.....ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

apenas tratar-se de massa necrótica no sítio primário, sem qualquer evidência de tumor viável, tanto no sítio primário quanto nos linfonodos cervicais.

Muito embora a maioria dos pacientes tenham recorrido, a taxa de controle locoregional dos tumores é promissora, no contexto dos tumores avançados e irresssecáveis. Além disto, 17% dos pacientes apresentaram recorrências como doença metastática isolada. Embora o período de sobrevivência mediana dos pacientes deste estudo foi inferior a um ano, uma porcentagem significativa dos pacientes permaneceu sem recorrência tumoral: 36% e 20% dos pacientes, após um e dois anos, respectivamente. Estes resultados são aparentemente superiores aos previamente reportados pelo Hospital do Câncer em um estudo randomizado realizado em população de pacientes semelhante, comparando a radioterapia isolada com quimioterapia e radioterapia concomitante, com quimioterapia neoadjuvante, precedendo a radioterapia⁴⁰.

As reações adversas ao tratamento foram relevantes, consistindo principalmente de reações agudas na pele e na mucosa aerodigestiva nos campos irradiados. Estas consistiram principalmente de estomatite, faringite e dermatite. Embora reversíveis com a interrupção do tratamento, estas manifestações tiveram um impacto indireto na condução destes pacientes. A saber, as lesões em mucosa freqüentemente implicaram na colocação de sonda para alimentação e suporte nutricional em 70% dos pacientes, sendo que 43% dos pacientes ainda assim apresentaram perda ponderal superior a 5% do peso inicial. Dor devido às reações em pele e mucosa também foi um problema significativo, levando à utilização de analgésicos opiáceos de leve e moderada intensidade. Estas medidas ressaltam a

importância do seguimento intensivo e implementação de medidas de suporte precoces por uma equipe multiprofissional para garantir a realização do tratamento em sua máxima intensidade possível.

Finalizando, a combinação de paclitaxel e radioterapia concomitante é factível em regime ambulatorial em pacientes portadores de CEC da cabeça e pescoço. A atividade deste regime é extremamente promissora, embora implique em toxicidade significativamente importante. Requer para a sua execução a presença de uma equipe multiprofissional com experiência no tratamento destes tumores e medidas de suporte intensivas para viabilizar a sua execução.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, Tuason L, Wood BG, Wanamaker JR, Eliacher I, Strome M, Van Kirk MA. 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: **Head Neck** 1997; 19:567-75.
2. American Joint Committee on Cancer. Head and Neck Sites. In: **Manual for staging of cancer**. 5th ed. [CD ROM]. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
3. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David JM, Serrano E, Daly-Schveitzer N. 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** 1996; 36:999-1004.
4. Begg AC. Cisplatin and radiation: interaction probabilities and therapeutic possibilities. **Int J Radiat Oncol Bio Phys** 1990; 19:1183-9.
5. Beijnen JH, Huizing MT, ten Bokkel Huinink WW, Veenhof CH, Vermorken JB, Giaccone G, Pinedo HM. Bioanalysis, pharmacokinetics and pharmacodynamics of the new anticancer drug paclitaxel (Taxol). **Semin Oncol** 1994; 21(5 suppl 8):53-62.
6. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, Scher RL, Richtsmeier WJ, Hars V, George SL, Huang AT, Prosnitz LR. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. **N Engl J Med** 1998; 338:1798-804.



7. Bruso CE, Shewach DS, Lawrence TS. Fluorodeoxyuridine-induced radiosensitization and inhibition of DNA double strand break repair in human colon cancer cells. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1990; 19:1411-7.
8. Dische S, Saunders M, Barrett A, Harvey A, Gibson D, Parmar M. A randomised multicentre trial of CHART versus conventional radiotherapy in head and neck cancer. **Radiother Oncol** 1997; 44:123-36.
9. Dische S, Saunders MI. Clinical fractionation studies. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U, editors. **Oxford textbook of oncology**. New York: Oxford University Press; 1995. p.796-811.
10. Elomaa L, Joensuu H, Kulmala J, Kleimi P, Grenman R. Squamous cell carcinoma is highly sensitive to taxol, a possible new radiation sensitizer. **Acta Otolaryngol** 1995; 115:340-4.
11. Fein DA, Lee WR, Amos WR, Hinerman RW, Parsons JT, Mendenhal WM, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. **Int J Radiat Biol Phys** 1996; 34:289-96.
12. Fletcher GH, Lindberg RD, Hamberger A, Horiot JC. Reasons for irradiation failure in squamous cell carcinoma of the larynx. **Laryngoscope** 1975; 85:987-1003.
13. Forastiere AA. Paclitaxel (Taxol) for the treatment of head and neck cancer. **Semin Oncol** 1994; 21(5 suppl 8):49-52.

14. Fox RM. Changes in deoxynucleoside triphosphate pools induced by inhibitors and modulators of ribonucleotide reductase. **Pharmacol Ther** 1985; 30:31-42.
15. Fu KK, Pajak TF, Marcial VA, Ortiz HG, Rotman M, Asbell SO, Coia LR, Vora NL, Byhardt R, Rubin P. Late effects of hyperfractionated radiotherapy for advanced head and neck cancer: long-term follow-up results of RTOG 83-13. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1995; 32:577-88.
16. Glantz MJ, Choy H, Akerley W, Kearns CM, Egorin MJ, Rhodes CH, Cole BF. Weekly Paclitaxel with and without concurrent radiation therapy: toxicity, pharmacokinetics, and response. **Semin Oncol** 1996; 23(6 suppl 16):128-35.
17. Gordon Steel G. The biological basis of radiotherapy. In: Peckham M, Pinedo HM, Veronesi U, editors. **Oxford textbook of oncology**. New York: Oxford University Press; 1995. p 668-80.
18. Haffty BG, Son YH, Papac R, Sasaki CT, Weissberg JB, Fischer D, Rockwell S, Sartorelli AC, Fischer JJ. Chemotherapy as na adjunct to radiation in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the Yale Mitomycin Randomized trials. **J Clin Oncol** 1997; 15:268-76.
19. Hoffmann W, Belka C, Schmidberger H, Budach W, Bochtler H, Hess CF, Bamberg M. Radiotherapy and concomitant weekly 1-hour infusion of paclitaxel in the treatment of head and neck cancer – results of a phase I trial. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 38:691-6.

20. Horiot JC, Le Fu R, N'Guyen T, Chenal C, Schraub S, Alfonsi S, Gardani G, Van Den Bogaert W, Danezak S, Bolla M, Van Glabbeke M, De Pauw M. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy. **Radiother Oncol** 1992; 25:231-41.
21. Horiot JC. Controlled clinical trials of hyperfractionated and accelerated radiotherapy in otorhinolaryngologic cancers. **Bull Acad Natl Med** 1998; 182:1247-61.
22. Kadota T, Chikazawa H, Kondoh H, Ishikawa K, Kawano S, Kuroyanagi K, Hattori N, Sakakura K, Koizumi S, Hiraiwa E. Toxicity studies of Paclitaxel. (I) Single dose intravenous toxicity in rats. **J Toxicol Sci** 1994; 19 suppl 1:1-9.
23. Kadota T, Chikazawa H, Kondoh H, Ishikawa K, Kawano S, Kuroyanagi K, Hattori N, Sakakura K, Koizumi S, Hiraiwa E. Toxicity studies of Paclitaxel. (II) one month intermittent intravenous toxicity in rats. **J Toxicol Sci** 1994; 19 suppl 1:11-34.
24. Kearns CM, Gianni L, Egorin MJ. Paclitaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics. **Semin Oncol** 1995; 22:16-23.
25. King TC, Estalilla OC, Safran H. Role of p53 and p16 gene alterations in determining response to concurrent paclitaxel and radiation in solid tumors. **Semin Radiat Oncol** 1999; 9(2 suppl 1):4-11.



26. Koch WM, Lee DJ, Eisele DW, Miller D, Poole M, Cummings CW, Forastiere A. Chemoradiotherapy for organ preservation in oral and pharyngeal carcinoma. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1995; 121:974-80.
27. Kramer S, Gelber RD, Snow JB, Marcial VA, Lowry LD, Davis LW, Chandler R. Combined radiation therapy and surgery in the management of advanced head and neck cancer: final report of study 73-03 of the Radiation Therapy Oncology Group. **Head Neck** 1987; 10:19-30.
28. Leonard CE, Chan DC, Chou TC, Kumar R, Bunn PA. Paclitaxel enhances *in vitro* radiosensitivity of squamous cell lines of the head and neck. **Cancer Res** 1996; 56:5198-204.
29. Liebmann J, Cook JA, Fisher J, Teague D, Mitchell JB. In vitro studies of Taxol as a radiation sensitizer in human tumor cells. **J Natl Cancer Inst** 1994; 86:441-6.
30. Mendenhall WM, Parsons JT, Devine JW, Cassisi NJ, Million RR. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus treated with surgery and/or radiotherapy. **Head Neck** 1987; 10:88-92.
31. Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: na alternative to surgery. **Head Neck** 1996; 18:24-35.

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

32. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ, Million RR. Carcinoma of the supraglottic larynx: a basis for comparing the results of radiotherapy and surgery. **Head Neck** 1990; 12:204-9.
33. Merlano M, Benasso M, Corvò R, Rosso R, Vitale V, Blengio F, Numico G, Margarino G, Bonelli L, Santi L. Five-year update of a randomized trial of alternating radiotherapy and chemotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88:583-9.
34. Milas L, Milas MM, Mason KA. Combination of taxanes with radiation: preclinical studies. **Semin Radiat Oncol** 1999; 9(2 suppl 1):12-26.
35. Perez CA, Carmichael T, Devineni VR, Simpson JR, Frederickson J Sessions D, Spector G, Fineberg B. Carcinoma of the tonsillar fossa: a nonrandomized comparison of irradiation alone or combined with surgery: long-term results. **Head Neck** 1991; 13:282-90.
36. Robbins KT, Fonatanesi J, Wong FSH, Vicario D, Seagren S, Kumar P, Weisman R, Pellitteri P, Thomas JR, Flick P, Palmer R, Weir III A, Kerber C, Murry T, Ferguson R, Los G, Orloff L, Howell SB. A novel preservation protocol for advanced carcinoma of the larynx and pharynx. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1996; 122:853-7.
37. Rose WC. Taxol: a review of its preclinical *in vivo* antitumor activity. **Anticancer Drugs** 1992; 3:311-21.

38. Rowinsky EK, Onetto N, Canetta RM, Arbuck SG. Taxol: the first of the taxanes, na important new class of antitumor agents. **Semin Oncol** 1992; 19: 646-62.
39. Rudert H, Neumann FW, Gremmel H. Results of the treatment of 197 squamous cell carcinomas of the oropharynx (1964-1982 treatment period). **HNO** 1986; 34:357-64.
40. Salvajoli JV, Morioka H, Trippe N, Kowalski LP. A randomized trial of neoadjuvant vs concomitant vs radiotherapy alone in the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma. **Eur Arch Otorhinolaryngol** 1992; 249:211-5.
41. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: DeVita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. **Cancer principles and practice of oncology**. 5th ed. New York: Lippincott-Raven; 1995. p.741-801.
42. Schilsky RL. Biochemical pharmacology of chemotherapeutic drugs used as radiation enhancers. **Semin Oncol** 1992; 19:2-7.
43. Shah JP, Shaha AR, Spiro RH, Strong EW. Carcinoma of the hypopharynx. **Am J Surg** 1976; 132:439-43.
44. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. **Semin Oncol** 1996; 23 (5 suppl 10):65-71.



45. Spencer CM, Faulds D. Paclitaxel: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. **Drugs** 1994; 48:794-847.
46. Vandenbrouck C, Eschwege F, De La Rochefordiere A, Sicot H, Mamelle G, Le Ridant AM, Le Ridant AM, Domene C. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. **Head Neck** 1987; 10:4-13.
47. Vermund H. Role of radiotherapy in cancer of the larynx as related to the TNM system of staging: a review. **Cancer** 1970; 5:485-504.
48. Wang CC, Suit HD, Blitzer PH. Twice-a-day radiation therapy for supraglottic carcinoma. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1986; 12:3-7.

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
ANNA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação