

# AVALIAÇÃO DA RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA NEO-ADJUVANTE

## *Evaluation of the response to neoadjuvant chemotherapy*

BENEDITO V. OLIVEIRA<sup>1</sup> NILS G. SKARE<sup>2</sup> SÉRGIO IOSHII<sup>3</sup> JOSÉ A. BARBOSA<sup>4</sup> ANDREA HILGENBERG<sup>5</sup> ANDRÉ A. CORINTHI<sup>5</sup> VIVIANE C. AUGUSTO<sup>6</sup>

Trinta e dois pacientes portadores de câncer de cabeça e pescoço avançado (EC III e IV), irresssecáveis e não tratados anteriormente, foram incluídos num estudo prospectivo de janeiro de 1993 a agosto de 1994 num esquema de quimioterapia neo-adjuvante, seguido de cirurgia radical e radioterapia pós-operatória. A quimioterapia foi realizada com 5-fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>/dia, por 5 dias em infusão contínua, cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>/dia no primeiro dia e leucovorin 100 mg/m<sup>2</sup>/dia, por 5 dias consecutivos, em 3 ciclos e com intervalos de 21 dias entre os mesmos. Os pacientes foram avaliados clinicamente pelo exame físico, por laringoscopia e tomografia axial computadorizada (TAC), antes e após a quimioterapia. Duas semanas após a quimioterapia eram submetidos a cirurgia radical e, 30 dias após a cirurgia, a radioterapia em doses radicais. Os espécimes ressecados foram estudados macro e microscopicamente, com análise de vários padrões de alteração morfológica celular frente à quimioterapia e, baseados nestes, a resposta à quimioterapia foi classificada em 3 categorias: resposta completa, resposta parcial e ausência de resposta (doença estável). Com a finalidade de buscar uma maior acuidade na avaliação da resposta à quimioterapia, os resultados do exame clínico foram comparados com as avaliações tomográficas e histológicas. As análises realizadas por estas duas modalidades diagnósticas divergem acentuadamente do exame clínico.

**Unitermos:** Quimioterapia neo-ajuvante - avaliação da resposta.  
Câncer avançado cabeça e pescoço.

**Keywords:** Neoadjuvant chemotherapy - evaluation of the response. Advanced head and neck cancer.

**Trabalho realizado pelo Departamento de Cirurgia, Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço em associação com os Departamentos de Oncologia Clínica, Anatomia Patológica e Radiologia do Hospital Erasto Gaertner.**

**Apresentado no XV Congresso Brasileiro de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, em Vitória (ES) em agosto/1995.**

- 1 - Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Erasto Gaertner.
- 2 - Chefe do Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Erasto Gaertner.
- 3 - Patologista do Hospital Erasto Gaertner.
- 4 - Radiologista do Hospital Erasto Gaertner.
- 5 - Médicos Residentes do Depto de Cirurgia do Hospital Erasto Gaertner.
- 6 - Acadêmica Interna do Hospital Erasto Gaertner.

**Endereço para correspondência:** Hospital Erasto Gaertner - Rua Dr. Ovande do Amaral, 201 - CEP 81520-060 - Curitiba - Paraná.

## **Introdução**

O carcinoma de cabeça e pescoço corresponde a mais ou menos 5% de todos os casos de neoplasias malignas. A maioria das lesões em estágio clínico precoce pode facilmente ser curada com ressecção cirúrgica e/ou radioterapia. Contudo, estas duas modalidades de tratamento não proporcionam completo controle local nos casos avançados. O prognóstico do carcinoma de cabeça e pescoço localmente avançado permanece desapontador, apesar dos avanços técnicos na cirurgia e radioterapia, recidivando em 50% a 80% e desenvolvendo metástase na evolução em 20% a 35% dos casos (2, 9).

No passado, a quimioterapia era apenas um tratamento paliativo dos pacientes portadores de doença recorrente ou metastática. Atualmente, o papel da quimioterapia tem sido reavaliado. A possibilidade de induzir a redução tumoral com quimioterapia antes dos tratamentos locais traz grande expectativa; a identificação dos fatores associados com a melhor resposta de regressão tumoral à quimioterapia neo-adjuvante, bem

**Tabela 1 - Critérios de inclusão de pacientes**

<b>Critério</b>	<b>Classificação</b>
1 Tipo histológico	Carcinoma espinocelular
2 Estádio clínico	Lesões T3 e T4
3 Idade	Abaixo de 70 anos
4 Condição física	Zubrod 0 a 2 *
5 Tratamento prévio	Sem tratamento
6 Avaliação risco pulmonar e cardíaco	Risco I ou II (avaliado por profissional especializado na área)
7 Função hepática	TAP>60% Transaminases normais
8 Função renal	Creatinina < 1.2
9 Função hematológica	Plaquetas > 120.000 Eritrócitos > 5.000.000

\* Índice de Zubrod (Z):

Z 0 = Assintomático

Z.1 = Sintomático, não requer internamento

Z.2 = Sintomático, acamado < 50% do dia

Z.3 = Sintomático, acamado > 50% do dia, não-dependente

Z.4 = Acamado o dia inteiro, dependente e necessitando de ajuda e cuidados especiais.

como com a melhora da sobrevida pode ser útil em prever a resposta tumoral e auxiliar na seleção mais racional de pacientes para terapias multidrogas intensivas em estudos futuros.

Vários estudos de quimioterapia com agentes únicos existem (14, 18, 32), mas foi em 1978 que *Al Sarraf e Taylor* usaram tratamento neo-adjuvante com cisplatino e bleomicina gerando interesse generalizado no esquema de quimioterapia neo-adjuvante para o câncer de cabeça e pescoço (3, 5, 9, 13, 14, 18, 32). Atualmente, são utilizadas várias combinações de drogas, doses, seqüências e número de ciclos, não sendo ainda estabelecido aqueles que produzem melhores respostas pré-operatórias. Dentre estes esquemas, destaca-se a combinação de cisplatino, leucovorin e 5-fluorouracil, que em estudos preliminares demonstrou significativos aumentos nas taxas de respostas - até 90% de resposta em pacientes sem tratamento prévio e até 67% em pacientes com doença metastática ou recorrente com esquema novo, valores que são superiores aos 42% de resposta com o esquema tradicional. Contudo, existem ainda estudos com resultados contraditórios (11-12, 16, 21, 25-26, 33).

Há poucos estudos que relacionam a eficiência do esquema quimioterápico com a análise anatomopatológica em espécimes ressecados após a quimioterapia de indução. A avaliação anatomopatológica de qualquer malignidade é um conceito muito bem definido, que pode ajudar no planejamento do tratamento como indicador prognóstico e na avaliação dos resultados da terapêutica empregada. Na avaliação da qui-

mioterapia pré-operatória para câncer de cabeça e pescoço, a maioria dos trabalhos não oferece uma descrição insuficiente dos exames histopatológicos para detectar a presença de tumor residual bem como a correlação destes achados com os dados oferecidos pelo exame clínico e tomográfico (7, 15, 29).

Considerando os aspectos acima discutidos, os objetivos desta série consistem em: analisar histologicamente o valor da quimioterapia neo-adjuvante utilizando esquema multidrogas - cisplatino, 5-fluorouracil e leucovorin- em 3 ciclos, seguidos de cirurgia radical; relacionar os resultados histológicos da peça cirúrgica após o tratamento quimioterápico com o exame clínico e tomográfico, realizados após a quimioterapia e prévio à cirurgia e estabelecer o valor dos exames clínicos como critério de resposta.

### **Materiais e métodos**

#### **Pacientes: critérios de inclusão**

No período de janeiro de 1993 a agosto de 1994 foram selecionados inicialmente 32 pacientes portadores de tumores avançados de cabeça e pescoço, com lesões classificadas como T3 e T4, tratados com quimioterapia de indução. Os critérios de elegibilidade dos pacientes correspondem aos registrados na tabela 1.

Dentre os pacientes que se adequavam nos critérios de elegibilidade, foram excluídos ainda os pacientes que apresentavam uma ou mais das seguintes características:

- pacientes que recusaram a cirurgia;

**Tabela 2 - Distribuição dos pacientes quanto ao sítio anatômico**

Sítio	Nº casos / %	
Laringe	1	(3%)
Nasofaringe	1	(3%)
Orofaringe	14	(42,4%)
Hipofaringe	7	(21,2%)
Cavidade bucal	9	(27,2%)

- presença de disseminação à distância no pré-operatório;
- história prévia de outra neoplasia;
- seguimento não possível.

Nestes 32 pacientes, a idade variou entre 30 e 67 anos, com uma média de 53,4 anos. Vinte e oito pacientes eram do sexo masculino (84,8%) e 5 pacientes do sexo feminino (15,1%). Todos eram portadores de carcinoma espinocelular (CEC).

**Localização anatômica e estadiamento clínico dos tumores**

A distribuição dos tumores quanto ao sítio anatômico foi a seguinte: laringe 1 (3%), nasofaringe 1 (3%), orofaringe 14 (42,4%), hipofaringe 7 (21,2%), cavidade bucal 9 (27,2%) (tabela 2).

Quanto à distribuição por estágio clínico, 26 casos (78,7%) eram lesões T4 e 7 pacientes (21,2%) correspondiam a lesões T3. Na distribuição por status, 4 eram Zubrod 0 (12,1%), 24 Zubrod 1 (72,7%) e 5 eram Zubrod 2 (15,1%).

Quinze pacientes terminaram a quimioterapia proposta e foram submetidos à cirurgia. Neste grupo, a idade variou de 37 a 67 anos (média 54,6 anos). Treze pacientes (86,6%) eram do sexo masculino e 2 (13,3%) do sexo feminino. Quanto ao sítio primário, 40% (6 casos) correspondiam a orofaringe, 13,3% (2 casos) a hipofaringe, 6 casos (40%) a cavidade bucal e 1 paciente apresentava CEC de pele de região submandibular. Doze casos foram classificados como T4

**Tabela 3 - Distribuição quanto ao tipo de cirurgia realizada**

Tipo de cirurgia	Nº casos / %
Faringolaringectomia + esvaziamento cervical	5 (33,3%)
Pelviglossomandibulectomia + esvaziamento	6 (40%)
Biópsia + esvaziamento cervical	1 (6,6%)
Ressecção de tumor + esvaziamento cervical	2 (13,3%)
Outros	1 (6,6%)

(80%) e 3 casos como T3. (20%). O status variou de Zubrod 0 a 2, onde houver 3 casos com Zubrod 0 e 3 casos com Zubrod 2. A grande maioria apresentava Zubrod 1 (60%).

**Tratamento quimioterápico e cirúrgico**

O tratamento quimioterápico constituiu-se das seguintes drogas e doses: cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup>/dia no primeiro dia, 5-fluorouracil 800 mg/m<sup>2</sup>/dia em 5 dias consecutivos, em infusão contínua e leucovorin 100 mg/m<sup>2</sup>/dia também em 5 dias consecutivos. Posteriormente, devido a complicações atribuídas às altas doses de 5-fluorouracil, a dose deste quimioterápico foi reduzida para 500 mg/m<sup>2</sup>/dia. O tratamento foi realizado em 3 ciclos, com intervalo de 21 dias entre cada ciclo. A cirurgia foi realizada após 2 semanas do término da quimioterapia, com intuito curativo, variando de acordo com o sítio anatômico, e com os limites da ressecção baseados na extensão do tumor antes do tratamento. Após 30 dias do tratamento cirúrgico os pacientes foram submetidos à radioterapia (RxT) pós-operatória. A distribuição quanto ao tipo de cirurgia realizada está demonstrada na tabela 3.

**Avaliação clínica e exames complementares**

Os pacientes foram avaliados clinicamente por exame físico, laringoscopia indireta e por tomografia computadorizada antes e após quimioterapia.

A resposta ao tratamento quimioterápico avaliada pelo exame clínico foi classificada conforme a extensão da redução do tumor em:

- Resposta completa: total ausência do tumor à inspeção e palpação;
- Resposta parcial: redução do tamanho do tumor de 50% ou mais à inspeção e palpação;
- Resposta discreta (doença estável): redução do tumor menor que 50% à inspeção e palpação.

Adicionalmente, os pacientes foram submetidos à tomografia axial computadorizada (TAC) com a finalidade de dar maior suporte ao exame clínico. De modo similar, os critérios da análise do resultado tomográfico foram comparativos em relação à análise feita antes do tratamento quimioterápico. A resposta ao exame tomográfico pós-quimioterapia foi classificada como:

- Resposta completa: ausência de tumor residual, dentro do limite de resolução do método;
- Resposta parcial: quando existia diminuição do tumor, porém ainda com lesão residual;
- Ausência de resposta: nenhuma regressão do tumor foi observada.

**Avaliação anatomopatológica**

Para a avaliação anatomopatológica, as peças cirúrgicas

**Tabela 4 - Distribuição dos pacientes no protocolo**

**Pacientes admitidos (32)**

- 15 cirurgias
  - 1 óbito pós-operatório
  - 2 óbitos pós-término do tratamento por progressão da doença
- 17 não foram submetidos a tratamento cirúrgico
  - 5 recusas
  - 1 paciente sem condições clínicas
  - 1 sem resposta à quimioterapia
  - 6 abandonos após quimioterapia
  - 4 óbitos

foram rotineiramente fixadas em solução de formol a 10% por 24 horas. Macroscopicamente os seguintes parâmetros foram analisados: dimensão da lesão, espessura máxima da lesão, distância da margem cirúrgica mais próxima, lesão não-visível ou visível, tipo macroscópico (vegetante, vegetante e ulcerado ou ulcerado), lesões expansivas ou infiltrativas e número de linfonodos comprometidos dissecados. O sítio primário foi completamente processado para estudo microscópico por meio de cortes seriados.

Microscopicamente foram analisados os seguintes parâmetros: presença ou não de tumor residual; tipo histológico e grau de diferenciação; presença ou não de necrose de células neoplásicas; extensão da necrose (discreta, moderada ou severa); presença ou não de alterações nucleares degenerativas que incluem: núcleos picnóticos e fragmentados e eosinofilia citoplasmática; presença ou não de granulomas a “corpo estranho” no estroma fagocitando restos tumorais; presença ou não de fibrose estromal e graduação da mesma (discreta, moderada ou extensa); presença ou não de células inflamatórias monomorfonucleares e intensidade (discreta, moderada ou extensa).

Baseada nestes parâmetros morfológicos, a resposta histológica à quimioterapia foi considerada dentro das seguintes categorias: resposta completa (total ausência do tumor); resposta parcial (acima de 50% de redução tumoral) e ausência de resposta (menos de 50% de redução tumoral).

**Resultados**

A tabela 4 apresenta a distribuição dos pacientes participantes do estudo prospectivo da quimioterapia neo-adjuvante. Conforme pode ser observado, 32 pacientes foram incluídos inicialmente no protocolo, sendo submetidos ao esquema quimioterápico. Destes pacientes, 15 foram submetidos à cirurgia segundo o esquema proposto; 17 pacientes foram submetidos à quimioterapia conforme o protocolo, mas não foram submetidos à cirurgia pelos seguintes motivos: 5 casos

de recusa à cirurgia após término do tratamento neo-adjuvante (sendo então encaminhados para a radioterapia exclusiva); 1 caso não apresentava condições clínicas para cirurgia por apresentar insuficiência cardíaca manifestada em vigência do tratamento quimioterápico e atribuída à cardiotoxicidade pelo 5-fluorouracil; 1 paciente não apresentou qualquer resposta à QT, permanecendo com doença estável e irrisecável e, finalmente, 6 pacientes abandonaram o estudo durante ou após quimioterapia (devido aos efeitos colaterais da quimioterapia associados à melhora dos sintomas locais pela redução tumoral), dos quais 3 retornaram posteriormente com progressão da neoplasia e impossibilidade de realização de tratamento cirúrgico.

As complicações ocorreram principalmente no primeiro ou no segundo ciclo de quimioterapia, e as mais comuns foram: náuseas e vômitos (9 casos), mucosite (9 casos), alterações cardiovasculares (em 2 ciclos no mesmo paciente, sendo caracterizadas por crises hipertensivas, as quais foram controladas adequadamente), diarreia profusa (1 caso, necessitando internação e correção de distúrbios hidroeletrólíticos), trombocitopenia (1 caso), leucopenia febril e infecção pulmonar (1 caso, tratado satisfatoriamente com antibioticoterapia).

**Tabela 5 - Correlação entre as respostas clínica, tomográfica e anatomopatológica**

<i>Paciente</i>	<i>Resposta clínica</i>	<i>Resposta tomográfica</i>	<i>Resposta anatomopatológica</i>
01	Parcial	Parcial	Parcial
02	Completa	Completa	Completa
03	Parcial	*	Estável
04	Completa	Completa	Estável
05	Completa	Completa	Completa
06	Completa	*	Estável
07	Completa	Completa	Parcial
08	Completa	*	Completa
09	Completa	Parcial	Estável
10	Estável	*	Parcial
11	Parcial	*	Parcial
12	Completa	Ausente	Parcial
13	Completa	Completa	Ausente
14	Estável	*	Parcial
15	Parcial	Parcial	Parcial

\* Exame não realizado

**Tabela 6 - Comparação da resposta completa à quimioterapia detectada por exame clínico com as avaliações tomográfica e biológica**

	Exame clínico	Exame tomográfico	Exame histológico
Resposta completa			
Nº casos %	09 (100%)	5/9 (55%)	3/9 (33%)

Durante o estudo ocorreram 4 óbitos na vigência de quimioterapia, onde as complicações foram leucopenia e sepse (3 casos) e complicações cardiovasculares (1 caso - infarto agudo do miocárdio). Dentre os pacientes operados, ocorreram 2 óbitos devido à progressão da doença após término de todo o tratamento proposto e 1 óbito no período pós-operatório por insuficiência cardíaca.

As tabelas 5 e 6 apresentam os resultados obtidos na avaliação individual dos pacientes ao exame clínico e tomográfico, realizados após os ciclos de quimioterapia e antes da cirurgia. Estão apresentadas também a análise anatomopatológica das peças obtidas pela ressecção cirúrgica dos pacientes. Os resultados estão expressos conforme descrito em materiais e métodos e referem-se aos 15 pacientes que seguiram o protocolo completo. Verifica-se que antes da cirurgia 9 pacientes apresentaram resposta completa ao exame clínico, correspondendo a 60% dos pacientes (9/15). Quatro pacientes (26,6% - 4/15) apresentaram respostas parciais ao exame clínico. Doença estável foi observada ao exame clínico em 2 casos (13,3% - 2/15). Analisando-se os resultados, estes revelam um índice de resposta à quimioterapia neo-adjuvante de 86,6% (9 casos de remissão + 4 casos de resposta parcial - 13/15) quando se considera a avaliação ao exame clínico dos pacientes.

Nestas tabelas pode-se observar também a resposta dos mesmos pacientes à avaliação tomográfica. Em relação aos 9 pacientes que apresentaram resposta completa ao exame clínico, verifica-se uma coincidência do diagnóstico tomográfico em 5 casos ou 55% (5/9). Em 33,3% dos casos não houve coincidência do diagnóstico tomográfico com a avaliação clínica. Um dos casos de resposta completa clínica à tomografia apresentou resposta parcial e outro apresentou ausência de resposta à tomografia. Dois dos pacientes com resposta clínica completa não realizaram o exame.

Estes resultados podem ser confrontados com a avaliação anatomopatológica das peças obtidas pela cirurgia. Pode-se verificar que dos 9 casos que ao exame clínico apresentaram resposta completa ao exame histológico, observou-se uma coincidência deste resultado em apenas 3 casos (30% - 3/9).

Nos demais casos, observou-se sempre a presença de tumor residual, chamando atenção para os casos nº 4, 7 e 13,

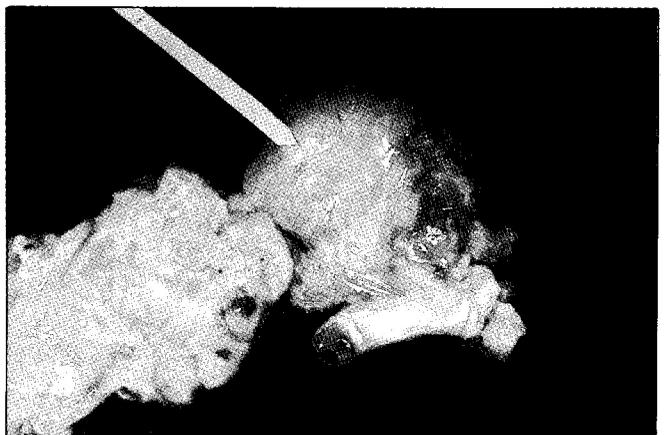
que obtiveram resposta completa ao exame clínico e tomográfico, mas doença estável, resposta parcial e ausência de resposta respectivamente ao exame histológico. No cômputo geral, pelo critério histológico, a neoplasia residual esteve presente em 12 casos dos 15 submetidos à cirurgia (80% - 12/15) e ausente em 3 casos (20% - 3/15).

Quanto à caracterização anatomopatológica das peças, foi observado que as margens cirúrgicas estiveram livres de comprometimento neoplásico em 12 casos (80%) e comprometidas em 3 casos (20%). O número de linfonodos dissecados variou entre 14 e 80, com uma média de 41,5 linfonodos; o número de linfonodos positivos nas peças cirúrgicas variou de 0 a 22, com uma média de 3,8 linfonodos comprometidos.

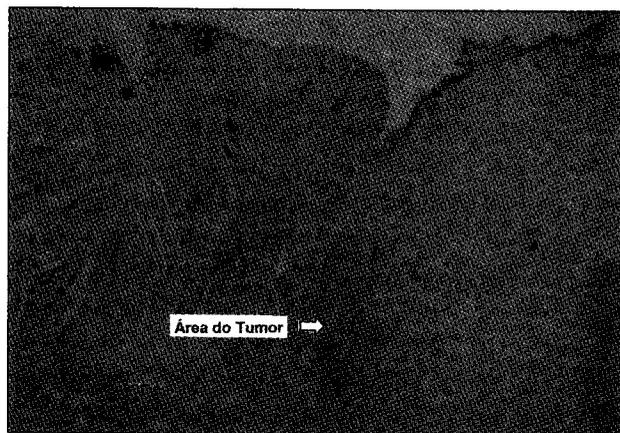
As figuras 1, 2, 3 e 4 ilustram casos representativos do presente estudo. Na figura 1 observa-se o aspecto da lesão cicatricial após término do tratamento quimioterápico ao exame clínico, a qual mostrava-se coberta por mucosa e tecido cicatricial na sua superfície. A figura 2 demonstra o aspecto da peça cirúrgica ressecada, não sendo detectada lesão residual macroscópica. Contudo, o estudo histológico na profundidade (figura 3) mostrou presença de tumor residual. De



**Figura 1 - Aspecto cicatricial da mucosa após quimioterapia neo-adjuvante.**



**Figura 2 - Aspecto macroscópico da peça cirúrgica ressecada, não demonstrando lesão residual aparente.**



**Figura 3 - Corte histológico demonstrando a presença de tumor residual na profundidade, sob a mucosa macroscopicamente considerada sem lesões.**

modo semelhante, houve dificuldade de detecção de lesão residual à tomografia, principalmente quanto à diferenciação de tecido tumoral em atividade de tecido fibrótico cicatricial.

A situação atual dos pacientes operados está apresentada na tabela 7. Os pacientes estão em acompanhamento, sendo o tempo atual de seguimento de 11 meses. Dos 15 pacientes que completaram o protocolo, 11 permanecem livres de doença (73% - 11/15), 3 pacientes apresentaram recidiva (20% - 3/15) e 1 paciente foi a óbito no pós-operatório.

**Discussão**

Os pacientes de particular interesse para tratamento multidisciplinar são aqueles com estágio clínico III ou IV (9, 11, 14, 16, 25, 33). É importante a avaliação das características de cada estudo para se identificar o real valor de cada um deles. Em primeiro lugar, a descrição da população de pacientes é relevante, pois as expectativas quanto a recorrência e sobrevida variam, por exemplo, de acordo com o sítio primário, tamanho do tumor e comprometimento dos linfonodos e o estado geral do paciente, que afeta a resposta à quimioterapia. Outro fator importante é o esquema utilizado quanto a seqüência, intensidade das doses, número de agentes e número de ciclos (2, 18). Neste estudo, houve a necessidade de

alteração de dose do agente 5-fluorouracil, inicialmente propostos 800 mg/m<sup>2</sup>/dia, sendo verificada grande toxicidade do esquema. Nesta fase, ocorreram os 4 óbitos atribuídos a complicações do tratamento quimioterápico. Após redução da dose para 500 mg/m<sup>2</sup>/dia não houve mais nenhum óbito por complicação do tratamento.

Segundo alguns autores, o tratamento neo-adiuvante com quimioterapia apresenta algumas desvantagens. Em primeiro lugar é sugerido um prejuízo ao tratamento convencional e aqueles pacientes que não respondem à quimioterapia teriam uma pior evolução. *Slotman* (30) relatou aumento da incidência de metástases à distância após quimioterapia neo-adiuvante. Neste estudo, considerando os 17 pacientes submetidos à quimioterapia e vivos atualmente (12 operados e 5 não operados), com um tempo médio de seguimento de 11 meses, não houve nenhum caso de metástase à distância e ocorreu 1 caso de desenvolvimento de uma segunda neoplasia primária também em topografia de cabeça e pescoço. Outro aspecto a considerar seria a diminuição da extensão do tratamento cirúrgico inicialmente planejado, uma vez que a resposta tenha ocorrido, com comprometimento das margens cirúrgicas. No presente estudo foram obtidas 3 margens cirúrgicas comprometidas (20%), com uma taxa de ressecabilidade de 80%. Outros autores relataram um aumento nas taxas de recusa ao tratamento inicialmente proposto após ocorrência de resposta à quimioterapia de indução: cerca de 35% de todos os pacientes tratados e 50% daqueles que obtiveram resposta completa recusaram tratamento cirúrgico (18). De fato, a principal dificuldade encontrada no presente estudo foi o número de pacientes que recusaram prosseguir e/ou abandonaram o protocolo após a quimioterapia. Dos pacientes inicialmente inscritos 46,8% (15/32) realizaram o programa completo, isto é, quimioterapia de indução seguida de cirurgia e radioterapia pós-operatória, enquanto que 34% (11/32) recusaram e/ou abandonaram o protocolo, pela melhora dos sintomas e/ou regressão evidente do tumor. Este alto índice de evasão é apresentado por *Jacobs* (18) como uma desvantagem desta modalidade terapêutica.

Em relação à combinação de drogas utilizadas, chamou atenção o alto índice de resposta completa e resposta extensa ao exame clínico, onde 80% dos casos responderam aos agentes quimioterápicos utilizados. Estes resultados são semelhantes aos relatados por *Alsner* (4), embora num período de tempo de avaliação menor. Neste aspecto, deve-se considerar que a fibrose induzida pela quimioterapia pode, em algumas circunstâncias, prejudicar o adequado exame físico. Assim, com a finalidade de buscar uma maior acuidade na avaliação da resposta à quimioterapia, os resultados do exame clínico foram comparados com as avaliações tomográficas e histológicas, as análises realizadas por estas duas modalidades

**Tabela 7 - Situação atual dos pacientes operados**

Situação atual	Nº casos / %
Vivo sem doença	11 (73.3%)
Vivo com doença	1 (6.6%)
Óbito por câncer	2 (13.3%)
Óbito por outra causa	1 (6.6%)
Abandono	0

diagnósticas divergem acentuadamente do exame clínico. Considerando apenas os resultados de remissão completa (9 casos) verificou-se através da análise histológica da peça cirúrgica a ausência de tumor em apenas 3 dos casos. Este resultado sugere a necessidade de procedimento invasivo para avaliar a real resposta do tumor à quimioterapia neo-adjuvante.

### **Conclusão**

A quimioterapia neo-adjuvante utilizando sistema multidrogas cisplatinum, 5-fluorouracil e leucovorin, em 3 ciclos apresentou um índice de resposta completa de 20% (3/15), quando avaliada histologicamente, ao passo que a avalia-

ção clínica realizada após a quimioterapia e previamente à cirurgia mostra respostas completas em 60% dos casos (9/15).

O exame clínico e tomográfico não representam os métodos mais seguros para se avaliar critérios de cura em pacientes submetidos à quimioterapia neo-adjuvante. Somente a biópsia na profundidade da lesão cicatricial deixada pela quimioterapia neo-adjuvante e sua avaliação histológica se mostra adequada para critério de resposta neste tipo de tratamento.

### **Agradecimentos**

Agradecemos à Profa. Dra. Maria Benigna Martinelli de Oliveira pela leitura e correção do texto.

### **Summary**

*A group of 32 patients with advanced stage III and IV head and neck cancer, unresectable and previously untreated, were included in a prospective study at Erasto Gaertner Hospital, Curitiba, Paraná, from January 1993 to August 1994. These patients were treated with neoadjuvant chemotherapy, followed by radical surgery and post-operative radiation. The chemotherapy regimen was realized with 3 cycles of PFL, consisting of 100 mg/m<sup>2</sup>/day on day 1, followed by a 5-day continuous infusion of 5-fluorouracil at 500 mg/m<sup>2</sup>/day and leucovorin 100 mg/m<sup>2</sup>/day, over 5 consecutive days, recycled every 21 days. Patients were evaluated by physical examination, laryngoscope and computed tomography (CT) scan of the head and neck before and after induction chemotherapy. Chemotherapy was followed in 2 weeks by radical surgery and, 30 days after surgery, by radiation therapy. The resected specimens were macroscopically and microscopically evaluated, analyzing various patterns of cellular morphologic alterations related to chemotherapy and, based on them, response to chemotherapy were classified in 3 categories: complete response, partial response and absent response. In condition, to get a best acuity in the evaluation of the response to chemotherapy, the results of clinic examination were compared to histologic and tomographic evaluation. Analysis performed by these diagnostic modalities accentually diverge of clinical examination.*

### **Referências bibliográficas**

- 1 - ADELSTEIN, D. J. et al. - *Simultaneous versus sequential combined technique therapy for squamous cell head and neck cancer.* Cancer, 65:1.685-91, 1990.
- 2 - AL KOURAINY, K. et al. - *Achievement of superior survival for histologically negative versus histologically positive clinically complete responders to cisplatin combination in patients with locally advanced head and neck cancer.* Cancer, 59:233-8, 1987.
- 3 - AL SARRAF, M. - *Cisplatin combinations in the treatment of head and neck cancer.* Semin Oncol., 21(Suppl 12):28-34, 1994.
- 4 - ALSNER, J. et al. - *Chemoradiotherapy for the treatment of regionally advanced head and neck cancer.* Semin Oncol., 21(Suppl 12):35-44, 1994.
- 5 - BERNAL, A. G. et al. - *Four-day continuous infusion of cisplatin and 5-fluorouracil in head and neck cancer.* Semin. Oncol., 21(Suppl 12):35-44, 1994.
- 6 - BETTINGER, R. et al. - *Proliferative active following induction chemotherapy in squamous cell carcinoma of head and neck: a histopathological and immunohistochemical study using monoclonal antibodies.* Eur Arch Oto-Rhino Laryngol., 248:236-41, 1991.
- 7 - BRAUN, O. M. et al. - *Histologic tumor regression grades in squamous cell carcinoma of head and neck after preoperative radiochemotherapy.* Cancer, 63:1.097-100, 1989.
- 8 - COBURN, M. C.; WANEBO, H. J. - *Prognostic factors in management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer.* Am J Surg., 164:671-776, 1992.
- 9 - COGNETTI, F. et al. - *Prognostic factors for chemotherapy response and survival using combination chemotherapy as initial treatment of advanced head and neck squamous cell cancer.* J Clin Oncol., 7:829-37, 1989.
- 10 - DILLIO, W. P.; HARNSBERGER, H. R. - *The impact of radiologic imaging on staging of cancer of the head and neck.* Semin Oncol., 18:64-79, 1991.
- 11 - DIMERY, M.; SHIRINIAM, M.; GOEPFERT, H. - *Phase II clinical and pharmacologic study of CDDP, 5FU and 1-LV induction therapy of locally advanced resectable squamous cell carcinoma of head and neck.* Proc ASCO, 12:279, 1993. (abstracts)
- 12 - ETTIENNE, M. C. et al. - *Dose reduction without loss of efficacy for 5-fluorouracil and cisplatin combined with folinic acid. In vitro study on human head and neck carcinoma cell lines.* Br J Cancer, 63:372-7, 1991.
- 13 - FORASTIERE, A. A. - *Overview of platinum chemotherapy in head and neck cancer.* Semin Oncol., 21(Suppl 12):20-7, 1994.
- 14 - FREI, E. et al. - *Advances in neoadjuvant chemotherapy for head and neck cancer.* In: Sixty International Conference on the Adjuvant Therapy of Cancer, p.31, 1990. (abstracts)
- 15 - FRIEDMAN, M. et al. - *Significance of growth rates, cell kinetics histology in the irradiation and chemotherapy of squamous cell carcinoma of the mouth.* Cancer, 31:10-6, 1973.
- 16 - GEBBIA, V. et al. - *High dose folinic acid and 5-fluorouracil plus cisplatin on a weekly schedule in the treatment of advanced cancer and head and neck.* J Cancer Res Clin Oncol., 118:458-62, 1992.
- 17 - GLAZER, H. S. et al. - *Neck neoplasms: MR imaging - posttreatment evaluation.* Radiology, 160:349-54, 1986.
- 18 - JACOBS, C. - *Adjuvant and neoadjuvant treatment of head and neck cancer.* Semin Oncol., 18:504-14, 1991.
- 19 - JAFFE et al. - *Osteosarcoma: intra-arterial treatment of the primary tumor with cis-diammine-dichloroplatinum (CDP) - angiographic,*

- pathologic and pharmacologic studies. *Cancer*, 51:402-4, 1983.
- 20 - LAVIELLE, J. P. et al. - Phase II of 5FU - folinic acid - cisplatin in head and neck squamous cell. *Proc ASCO*, 12:287, 1993. (abstracts)
- 21 - MORGENFELD, A. et al. - Cisplatin, 5Fu and LV chemotherapy for head and neck cancer: preliminary report. *Proc ASCO*, 12:282, 1993. (abstracts)
- 22 - MUKHERJI, S. K. et al. - Radiologic appearance of the irradiated larynx: expected changes. *Radiology*, 193:141-8, 1994.
- 23 - MUKHERJI, S. K. et al. - Radiologic appearance of the irradiated larynx: primary site response. *Radiology*, 193:141-8, 1994.
- 24 - OSAKI, T. et al. - Distribution of surviving tumor cells after chemoradiotherapy in tongue and floor of mouth carcinomas. *Head & Neck*, 16:218-26, 1994.
- 25 - PALMIERI, S. et al. - 5-Fluorouracil/HD-folinic acid plus cisplatinum (CDDP) in advanced head and neck cancer. *Ann Oncol.*, 1(Suppl):59, 1990.
- 26 - PFISTER, D. et al. - Cisplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in head and neck cancer: increase toxicity without improved - response. *Proc Ann Meet Am Cancer Res.*, 33:1.343, 1992. (abstracts)
- 27 - PICCI, P. et al. - Histologic evaluation of necrosis in osteosarcoma induced by chemotherapy - regional mapping of viable and nonviable tumor. *Cancer*, 56:1.515-21, 1983.
- 28 - POWERS, B. E.; WITHROW, S. J.; THRALL, D. E. - Percent tumor necrosis as a predictor of treatment response in canine osteosarcoma. *Cancer*, 67:126-34, 1991.
- 29 - ROSEN, G. et al. - Preoperative chemotherapy for osteogenic sarcoma: selection of pos-operative adjuvant chemotherapy based on the response of primary tumor to preoperative chemotherapy. *Cancer*: 49:1221-30, 1982.
- 30 - SLOTMAN, G. J.; DOOLITTLE, C. H.; CLICKSMAN, A. S. - Preoperative combined chemotherapy and radiation therapy plus radical surgery in advanced head and neck cancer. *Cancer*, 69:2.736-43, 1992.
- 31 - SULFARO, S. et al. - A pathologic assesment of tumor residue and stromat change after intraarterial chemotherapy for head and neck carcinomas. *Cancer*, 64:994-1.001, 1989.
- 32 - TAYLOR, S. G. - Chemotherapy in the combined modality treatment of head and neck cancer. In: Kagan, A. R.; Miles, J. - head and Neck oncology. *Clinical Management*, New York, Pergamon, p.166-70, 1989.
- 33 - VOKES, E. E. et al. - Induction chemotherapy with cisplatinum, fluoracil and high dose leucovorin for locally advanced head and neck cancer: a clinical and pharmacologic analysis. *J Clin Oncol.*, 8:241-7, 1990.
- 34 - WELKOBORSKY, H. J. et al. - DNA mensuraments for monitoring chemotherapy in advanced head and neck carcinomas. *Head & Neck*, 16:240-5, 1994.