

Carcinoma do Laringe

Análise dos resultados de 57 pacientes, estádios III e IV, tratados com cirurgia e radioterapia radicais

FRANCISCO RÊGO VIEIRA^{1,3}, LUIS SOUHAMI¹, PAULO CÉZAR V. CANARY¹, ERIVELTON F. FERNANDES¹, JACOB KLIGERMAN²

Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ

Resumo

No período de janeiro de 1981 a dezembro de 1983, 57 pacientes matriculados no Instituto Nacional de Câncer com carcinoma avançado do laringe foram tratados com cirurgia e radioterapia radicais. A região supraglótica foi a mais comumente atingida. A taxa de controle local foi de 79% e a sobrevida atuarial em 5 anos foi de 55%. Dez pacientes (17,5%) falharam à distância. O significado prognóstico do estágio T, comprometimento nodal, margens cirúrgicas e tempo decorrido entre a cirurgia e o início da radioterapia foi avaliado. Nenhum desses fatores influenciou no controle loco-regional, mas os tumores N2 apresentaram pior sobrevida quando comparados aos N0 (36% vs 76%; $p = 0,02$). Os achados desse estudo sugerem que a abordagem cirúrgica inicial deva ser mais conservadora e que a dissecação radical do pescoço não parece favorecer o controle local nem reduzir a mortalidade.

Unitermos: câncer do laringe; cirurgia; radioterapia; fatores prognósticos

Introdução

O câncer do laringe é um dos mais freqüentes na população masculina brasileira¹. Enquanto que as lesões iniciais podem ser tratadas com radioterapia exclusiva, os estádios avançados são tratados por laringectomia total, isolada, ou em combinação com radioterapia^{2,3}. Recentemente, alguns autores vêm advogando o uso de radioterapia isolada, nos estádios avançados, reservando-se a cirurgia para resgatar as falhas locais^{4,5}.

No Instituto Nacional de Câncer (INCa), os pacientes com tumores avançados do laringe (T3 e T4) são classicamente tratados com cirurgia + radioterapia radicais. Esse trabalho analisa um grupo de pacientes assim tratados e tenta estabelecer possíveis fatores que possam indicar um melhor prognóstico, tanto para o controle loco-regional da doença, como para a sobrevida global.

Material e métodos

Uma análise retrospectiva de todos os pacientes com tumores do laringe operados e irradiados no IN-

Ca, no período de janeiro de 1981 a dezembro de 1983, foi realizada. Os pacientes foram estadiados (estádio cirúrgico) retrospectivamente de acordo com os critérios estabelecidos pela UICC⁶ e sua distribuição pelos diferentes estádios está delineada na *Tabela 1*.

Tabela 1 — Distribuição dos pacientes pelo estadiamento TNM. Estadiamento patológico utilizado

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	Total
N ⁰	—	2	14	7	23
N ¹	1	1	8	5	15
N ²	—	5	7	7	19
Total	1	8	29	19	57

Um total de 57 pacientes, 49 do sexo masculino (86%) e 8 (14%) do sexo feminino, com idade mediana de 58 anos (variação 35 a 75 anos), foi estudado.

Todos os doentes sofreram uma laringectomia total (em 12 pacientes foi realizada uma

faringolaringectomia); com 53 casos (93%) tendo um esvaziamento cervical bilateral realizado; em dois (35%), esvaziamento cervical homolateral e em dois esse procedimento não foi feito. Com exceção de 1 caso, o esvaziamento cervical foi radical modificado.

Os pacientes foram tratados com radioterapia de megavóltagem. A radioterapia consistiu na irradiação de todo o leito tumoral e área de drenagem linfática com uma dose tumor de 5000 cGy, em 25 aplicações.

O seguimento mediano global foi de 35 meses, com um seguimento mediano de 44 meses para os pacientes em risco.

A sobrevida global foi calculada pelo método atuarial de Kaplan-Meier⁷. A duração da sobrevida foi calculada a partir da data da cirurgia. Os casos perdidos do seguimento e que apresentavam doença na época da última visita foram considerados mortos pela doença na última avaliação.

Resultados

A distribuição da doença pelas diversas regiões do laringe encontra-se na Tabela 2. A região supraglótica foi a mais comumente afetada. Nenhum caso envolveu isoladamente a região infraglótica. O tumor era transglótico (comprometimento de todas as regiões do laringe) em 15 casos (26,5%). Em 6 ocasiões (10,5%) havia extensão da doença ao hipofarínge.

Tabela 2 — Distribuição da doença pelas diferentes localizações anatômicas do laringe. O local do envolvimento foi definido patologicamente

Localização anatômica	Nº pacientes	(%)
Supraglótica	21	(37)
Tumor transglótico*	15	(26,5)
Glótica + supraglótica	11	(19)
Glótica	6	(10,5)
Glótica + infraglótica	4	(7)

*Definido como tumor que invadia as três regiões do laringe

Após avaliação histopatológica, as margens cirúrgicas encontravam-se comprometidas em 17 casos (30%). A distribuição desse achado pelos diferentes estádios T foi a seguinte: oito pacientes com estádio T3, sete com estádio T4 e dois com T2.

O número médio de linfonodos cervicais ressecados à direita foi de 18,8 (variação: 3-41), com uma média de 1,5 linfonodos positivos por ressecção. A ressecção cervical esquerda mostrou resultados semelhantes com um número médio de 17 linfonodos encontrados (variação: 2-42) e um índice médio de positividade de 0,9. A correlação entre o estadiamen-

to nodal clínico vs patológico foi de 37,5% para o pescoço NO (falso negativo) e de 4,3% para o pescoço clinicamente positivo (falso positivo). A alta incidência de falso negativo provavelmente se deve a um sub-registro dos achados clínicos.

A sobrevida atuarial global em 5 anos foi de 55% (Figura 1).

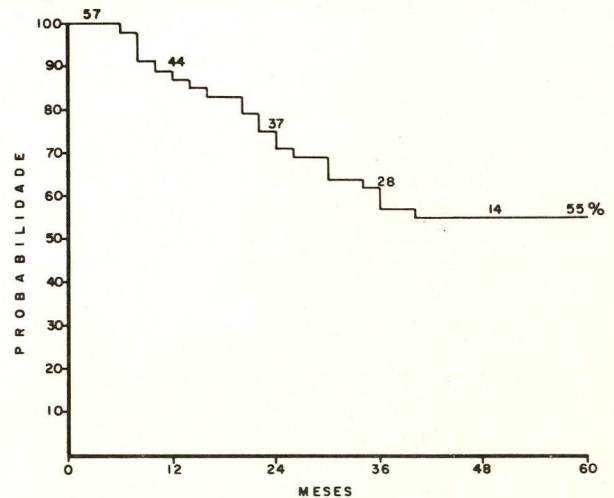


Figura 1 — Sobrevida atuarial global

Análise das falhas

Um total de 12 pacientes (21%) falhou loco-regionalmente e 10 (17,5%) vieram a apresentar doença metastática (Figura 2). O tempo médio entre o término da radioterapia e a falha loco-regional foi de 12 meses. Um total de 91,5% das falhas loco-regionais ocorreu nos primeiros 24 meses. O tempo médio observado para a falha à distância foi de 16,2 meses, com 78% ocorrendo nos primeiros 24 meses. Os locais mais comuns de falha à distância foram:

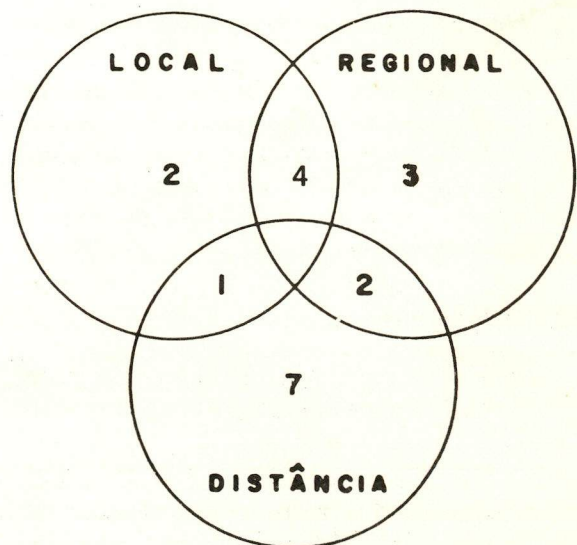


Figura 2 — Distribuição das falhas dos tratamentos realizados

pulmão, 6 casos (54,5%); osso, 4 casos (36,5%) e fígado, 1 caso (9%). Um doente falhou no pulmão e no osso e em duas situações a metástase pulmonar ocorreu após 24 meses. Apesar da possibilidade desse último achado representar um 2.º tumor primário, ele foi analisado como doença metastática pulmonar.

Foi realizada uma análise univariada dos casos que falharam loco-regionalmente. Os seguintes fatores foram avaliados: estágio patológico T, positividade dos linfonodos cervicais, margens cirúrgicas e período decorrido entre a realização da cirurgia e o início da radioterapia (Tabela 3).

O estágio T não pareceu influenciar o controle local. Dos doze pacientes que falharam loco-regionalmente, seis eram T4, três, T3 e três, T2. Isso representou um percentual de 31,5%, 10,3% e 37,5% no total de tumores T4, T3 e T2, respectivamente.

O comprometimento metastático dos linfonodos cervicais não parece representar um fator indicador

Tabela 3 – Análise das falhas loco-regionais

Estádio patológico T	Linfonodo	Margens cirúrgicas	Tempo entre cirurgia e início da radioterapia (em semanas)
1)	T2	+	8
2)	T3	-	6
3)	T4	-	4
4)	T2	+	20
5)	T4	+	4
6)	T3	-	5
7)	T4	+	12
8)	T3	+	6
9)	T2	-	9
10)	T4	+	6
11)	T4	-	20
12)	T4	+	3

de falha local. O percentual de falha dos pacientes N0 foi de 17,3% (4/23) e foi de 23,5% (8/34) para aqueles com pescoço N1 ou N2. O envolvimento metastático nodal foi fator importante na análise da sobrevida. Os pacientes N0 apresentaram uma sobrevida de 76% ao final de cinco anos, enquanto que nos N1 e N2 essa sobrevida foi de 62% e 36%, respectivamente (Figura 3). A diferença na sobrevida entre os pacientes N0 e os N2 foi estatisticamente significativa ($p = 0,02$).

O comprometimento das margens cirúrgicas por doença não afetou o controle loco-regional ou a sobrevida global. Sete dos pacientes que falharam localmente, apresentavam margens cirúrgicas livres de doença. Dentre o número total de casos estuda-

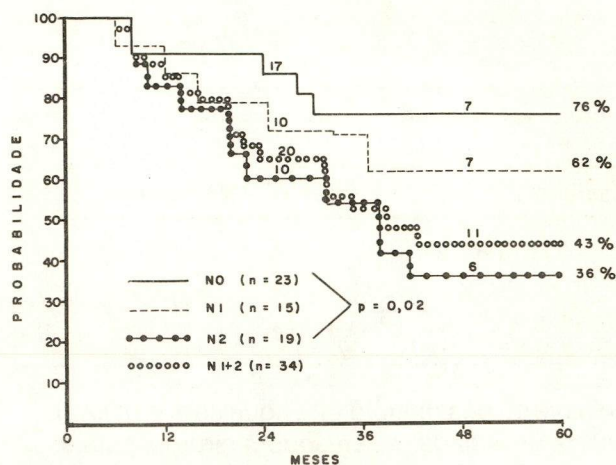


Figura 3 – Sobrevida atuarial de acordo com o envolvimento dos linfonodos cervicais. (N0 vs N1 : $p = 0,2$; N0 vs N2: $p = 0,02$; N1 vs N2: $p = 0,26$)

dos com margens negativas, 17,5% (7/40) falharam, enquanto que 29,4% (5/17) daqueles com margens positivas vieram a apresentar recidiva local. Essa diferença não alcançou significado estatístico ($p=0,31$). A sobrevida em cinco anos entre os dois grupos também não foi diferente (Figura 4).

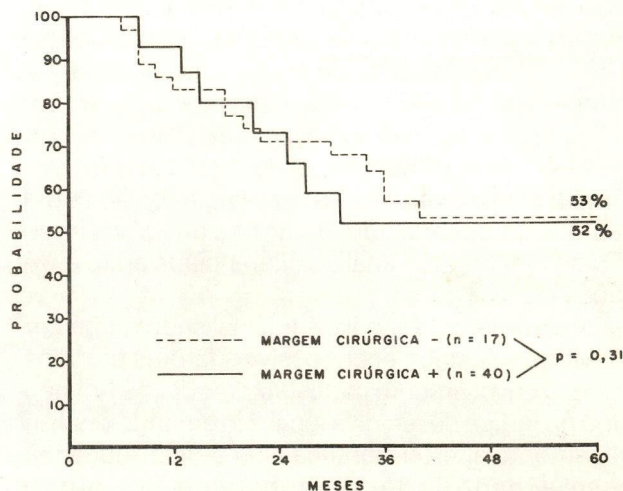


Figura 4 – Sobrevida atuarial de acordo com as margens de ressecção cirúrgica

A Tabela 4 revela o índice de falhas entre os pacientes cuja radioterapia teve início até cinco semanas após a cirurgia versus aqueles nos quais a irradiação somente começou após esse período. As diferenças observadas não alcançaram significado estatístico.

Discussão

O tratamento dos tumores avançados do laringe vem sendo motivo de controvérsias entre aqueles que advogam o uso de cirurgia, com ou sem radio-

Tabela 4 — Falhas loco-regionais em pacientes cuja radioterapia pós-operatória teve início até cinco semanas ou após esse período

Demora até cinco semanas			Demora de mais de cinco semanas	
Nº pacientes		(%)	Nº pacientes	(%)
N0	1/8	(12,5)	3/15	(20)
N1	1/8	(12,5)	2/7	(28,5)
N2	2/9	(22,2)	3/10	(30)
N1 + 2	3/17	(17,6)	5/17	(29,4)

terapia pré ou pós-operatória, e aqueles que utilizam radioterapia isolada, reservando a cirurgia para as falhas^{2-5, 8, 9}. A decisão de usar radioterapia pós-operatória é geralmente baseada nos achados cirúrgicos e patológicos, com os pacientes de pior prognóstico recebendo radioterapia. Até o momento, não existe um trabalho prospectivo e randomizado comparando radioterapia isolada (com cirurgia reservada às falhas) e cirurgia associada ou não a radioterapia.

Os resultados obtidos nesse estudo revelam uma taxa de controle loco-regional de 79% (45/57). Esse controle é semelhante ao relatado pela literatura^{2, 4, 10}. A sobrevida em cinco anos de 55% também é semelhante à de outros autores, apesar de que essa comparação foi feita apenas com tumores glóticos T3^{2, 11, 12}, sabidamente de melhor prognóstico¹³. A grande heterogeneidade dos pacientes desse estudo dificulta qualquer comparação mais detalhada com outros relatos. É importante ressaltar que em nossa série a maioria das lesões envolvia a região supraglótica. O pequeno número de pacientes nos impediu de realizar uma análise diferenciada entre as regiões do laringe.

Um número de variáveis foi analisado numa tentativa de se estabelecer possíveis fatores prognósticos. O envolvimento metastático nodal não influenciou no índice de recidiva local. No entanto, esse envolvimento alterou significativamente a sobrevida. Esse achado já foi demonstrado por outros autores^{13, 14} e parece ser o fator prognóstico mais importante. Um ponto importante observado nesse estudo é a pequena quantidade de linfonodos positivos encontrados após a ressecção cervical. Isso parece indicar que as chamadas ressecções radicais devam ser abandonadas e procedendo-se somente a um "estadiamento" cirúrgico. O alto índice de falsos negativos não deve ser justificativa para procedimentos cirúrgicos mais radicais, visto que a radioterapia, em doses de 5000cGy, é eficaz na esterilização de doença subclínica no pescoço^{15, 16}.

O comprometimento das margens cirúrgicas não influenciou a taxa de recidiva local ou a sobrevida global. Pera et al também demonstraram, numa análise

se multivariada de 416 casos de carcinoma do laringe, que margens de ressecção cirúrgica inadequadas não influenciam negativamente os resultados¹³.

O tempo de demora entre a cirurgia e o início da radioterapia tem sido considerado como fator importante como causa de falha no tratamento dos tumores da cabeça e pescoço^{17, 18}. Em nosso estudo, apesar do maior número de falhas nos pacientes cuja radioterapia iniciou-se cinco semanas após a cirurgia, essa diferença não atingiu significado estatístico.

Trabalhos recentes^{4, 5, 9, 19-21} vêm demonstrando a eficácia da radioterapia no tratamento primário do carcinoma avançado do laringe, reservando-se a cirurgia para as falhas. O presente estudo demonstra que "mais" não significa "melhor" em termos de controle loco-regional e sobrevida. Na verdade, no intuito de atingir uma maior radicalidade, tanto o cirurgião como o radioterapeuta podem estar apenas aumentando a morbidade de seus tratamentos. As margens cirúrgicas negativas e a ressecção radical do pescoço, antes fatores considerados imprescindíveis no controle da doença, hoje não se apresentam como tais. A tentativa de preservação da voz, de vital importância na qualidade de vida, deve ser incentivada, sempre que possível. Quando dois métodos de tratamento produzem resultados equivalentes, essa qualidade de vida deve ser o fator determinante na escolha da terapia.

Summary

From January 1981 to December 1983, 51 patients referred to the Instituto Nacional de Câncer with advanced carcinoma of the larynx were treated by radical surgery and radiotherapy. The supraglottic region was the most commonly affected. Local control was 79% and the actuarial survival rate was 55%. Ten patients (17,5%) developed distant disease. The prognostic significance of stage T; nodal involvement, resection margins and elapsed time between surgery and radiotherapy was evaluated. None of these factors influenced the local control rate. However, N2 tumors did have a worse survival rate as compared to N0 tumors (36% vs 76%; p = 0,02). These findings suggest that the initial surgical approach should be more conservative and that radical neck dissection does not seem to improve local control or to reduce mortality rate.

Referências Bibliográficas

1. Brumini R — Câncer no Brasil. Dados histológicos 1976-1980. Campanha Nacional de Combate ao Câncer. Ministério da Saúde. 1982.
2. Ogura JH, Sessions DG, Spector GJ — Analysis of surgical therapy for epidermoid carcinoma of the laryngeal glottis. *Laryngoscope*, 1975; 85:1522-1530.
3. Fletcher GH, Klein R — Dose-time-volume relationship in squamous cell carcinoma of the larynx. *Radiology*, 1964; 82:1032-1041.
4. Mendenhall WM, Millon RR, Sharkey DE, Cassisi NJ — Stage T₃ squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with surgery and/or radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 10:357-363.
5. Harwood AR — Management of laryngeal carcinoma. *Rev Bras Cancerol*, 1985; 31:161-168.
6. International Union Against Cancer — TNM Classification of Malignant Tumors. Geneva, 1979.
7. Kaplan EL, Meier P — Non parametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 1985; 53:457-481.
8. Sagerman RH, Chung CT, King GA, Yu WS, Cummings CW, Johnson JT — High dose preoperative irradiation for advanced laryngeal-hypopharyngeal cancer. *Ann Otol*, 1979; 88:178-182.
9. Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA, Rider WD, Bryee DP — Management of advanced glottic cancer: A 10-year review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1979; 5:473-476.
10. De Santo LW — T₃ glottic cancer. Options and consequences of the options. *Laryngoscope*, 1984; 94:1311-1315.
11. Bogaert WV, Ostyn F, Der Schueren EV — The primary treatment of advanced vocal cord cancer: laryngectomy or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9:329-334.
12. Kirchner JA — One hundred laryngeal cancers studied by serial section. *Ann Otolaryngol Rhinol Laryngol*, 1969; 78:689-709.
13. Pera E, Moreno A, Galindo L — Prognostic factors in laryngeal carcinoma. A multifactorial study of 416 cases. *Cancer*, 1986; 58:928-934.
14. Desaulty A, Sancho Gernier H — Etude prospective des épithéliomes du larynx: (Epel 1975-1981). Résultats d'une étude multicentrique. *Ann Otolaryngol (Paris)*, 1983; 100:167-180.
15. Fletcher GH — Elective irradiation of subclinical disease in cancers of the head and neck. *Cancer*, 1972; 29:1450-1454.
16. Mendenhall WM, Millon RR — Elective neck irradiation for squamous cell carcinoma of the head and neck: analysis of time-dose factors and causes of failures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986; 12:741-746.
17. Peters LP, Fletcher GH — Causes of failure of radiotherapy in head and neck cancer. *Radiat Oncol*, 1983; 1:53-63.
18. Vikram B, Strong EW, Shah J, Spiro RH — Elective postoperative radiation therapy in stages III and IV epidermoid carcinoma of the head and neck. *Am J Surg*, 1980; 140:580-584.
19. Harwood AR, Beale FA, Cummings BJ et al — Supraglottic laryngeal carcinoma: an analysis of dose-time-volume factors in 410 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9:311-319.
20. Stewart JG, Brown JR, Palmer MK, Cooper A — The management of glottic carcinoma by primary irradiation with surgery in reserve. *Laryngoscopy*, 1975; 85:1477-1484.
21. Maciejewski B, Press-Bayer G, Trott KR — The influence of the number of fractions and of the overall treatment time on local control and late complications rate in squamous cell carcinoma of the larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9:321-328.