

10 anos no tratamento do carcinoma da laringe num hospital terciário – análise de sobrevida

Artigo Original

Autores

Joana Barreto

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Pedro Marques Gomes

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Delfim Duarte

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Miguel Viana

Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal

Resumo

O cancro da laringe é a segunda neoplasia mais comum do trato aero-digestivo superior. O objectivo deste trabalho é caracterizar epidemiologicamente os doentes com carcinoma da laringe tratados na nossa instituição e realizar uma análise da sua sobrevida.

O estudo incluiu 150 doentes com uma idade média ao diagnóstico de $62,8 \pm 9,5$ anos, dos quais 145 eram do sexo masculino, 92,5% apresentavam hábitos tabágicos e 83,7% apresentavam hábitos alcoólicos.

Os doentes com estádios iniciais ao diagnóstico (0, I e II) obtiveram uma sobrevida relacionada com a doença de 92% aos 5 anos comparativamente aos doentes com estádios avançados (III ou IV), que obtiveram uma sobrevida de 58%.

Como expectável, a sobrevida dos doentes variou significativamente entre os diferentes grupos prognósticos definidos pela American Joint Committee on Cancer ($p < 0,001$).

O nosso estudo mostra que os doentes com carcinoma da laringe tratados na nossa instituição apresentam epidemiologia e sobrevida comparáveis àquelas referidas na literatura.

Palavras-chave: Cancro da laringe; Sobrevida; Factor de risco; Prognóstico.

Introdução

O cancro da laringe é a segunda neoplasia mais comum do trato aero-digestivo superior, a seguir ao carcinoma da cavidade oral¹. Em 2020 em Portugal, foram detetados 529 novos casos e foi responsável por 329 mortes¹. Afeta mais indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino, numa proporção global de 7:1¹. Os principais fatores de risco para este cancro são o uso de tabaco e o álcool². Isoladamente, estes fatores apresentam uma relação linear com o risco de cancro da laringe, mas quando em conjunto têm um efeito sinérgico². Em Portugal, são fatores de risco muito

Correspondência:

Joana Barreto

joanaccabarreto@gmail.com

Artigo recebido a 4 de Janeiro de 2024.

Aceite para publicação a 3 de Abril de 2024.

prevalentes na população. Contudo, há uma tendência decrescente desde os anos 2000 no uso de tabaco, sendo que atualmente 14% dos adultos usam tabaco diariamente, uma proporção abaixo da média da União Europeia (UE) com 17%³. Por outro lado, o consumo de álcool em idade adulta continua acima da média da UE^{3,4}, sendo este consumo 3,5x superior nos homens em comparação com as mulheres⁴. O tipo de tratamento a instituir vai depender do estágio da doença⁵ ao diagnóstico. A cirurgia é o pilar histórico para tratamento da doença localizada, mas opções não cirúrgicas como radioterapia e quimioterapia surgiram como alternativas viáveis e que podem permitir preservação da função do órgão². A taxa de sobrevida aos 5 anos dos doentes com carcinoma da laringe reportada na literatura varia entre 54-56% nos Estados Unidos da América⁶ e 58-65% na Dinamarca⁷. O objectivo deste trabalho é caracterizar epidemiologicamente os doentes com carcinoma da laringe diagnosticados e tratados na nossa instituição, assim como realizar uma análise da sua sobrevida.

Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo com revisão de todos os casos de carcinoma da laringe diagnosticados e tratados nos últimos dez anos, entre 1 de janeiro de 2013 e 31 de dezembro de 2022, na nossa instituição. De notar que todos os doentes diagnosticados nesse período foram tratados na nossa instituição, pelo que não foi feita qualquer seleção dos casos. As variáveis estudadas incluíram idade, sexo, hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos, localização do tumor, tipo histológico, estágio da doença ao diagnóstico definido pela *American Joint Commission on Cancer (AJCC)*⁵ e tipo de tratamento realizado. Foi ainda estudado o tempo de espera do doente entre a primeira observação em otorrinolaringologia até obtenção do diagnóstico histológico, bem como, nos casos cirúrgicos, o tempo de espera desde a decisão cirúrgica até a realização da mesma. Foi realizada a análise descritiva das variáveis

contínuas através da média e desvio padrão (DP) ou medianas e amplitude interquartilica (AIQ) para variáveis sem distribuição normal. A distribuição normal foi testada através dos testes de assimetria e achatamento. As variáveis categóricas apresentam-se como frequências e percentagens. A sobrevida foi avaliada através da frequência cumulativa aos 5 anos e pelo Método de Kaplan-Meier.

Foi utilizada a regressão de Cox para cada uma das variáveis isoladamente para estudar a associação entre estas e a sobrevida.

De seguida, as variáveis com um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) foram incluídas numa análise multivariada para exclusão de potenciais fatores de confundimento.

Resultados

Foram revistos os casos de 150 doentes com carcinoma da laringe diagnosticados e tratados no período referido. A mediana do tempo de observação foi de 2,8 anos, com uma AIQ de 3,9 anos. Estes apresentaram uma idade média ao diagnóstico de $62,8 \pm 9,5$ anos, dos quais 145 (96,7%) doentes eram do sexo masculino e apenas 5 do sexo feminino.

Relativamente aos fatores de risco, 92,5% apresentavam hábitos tabágicos: 19,4% eram ex-fumadores e 73,1% eram fumadores ativos na altura do diagnóstico. Apenas 7,5 % dos doentes nunca tinham fumado. Os hábitos etílicos estavam presentes em 83,7%.

A localização do tumor mais comum foi na glote (70,7%), seguida da supraglote (28,0%) e por último a subglote (1,3%). A maioria dos doentes, 58%, apresentavam um estágio avançado (III ou IV) ao diagnóstico. Foram ainda identificados os doentes que apresentaram outras neoplasias primárias, síncronas ou metácronas, totalizando 22 doentes (14,7%), com 24 neoplasias, das quais a mais comum foi a do pulmão. A tabela 1 sumariza os dados obtidos. Relativamente ao tratamento efetuado, 80% foram submetidos a cirurgia, *Transoral Laser Microsurgery (TLM)* ou Laringectomia Total, com ou sem esvaziamento ganglionar associado conforme a indicação.

Tabela 1		
	Doentes (n=150)	
Idade (anos) - média e DP	62,8 ± 9,5	
Sexo - n (%)		
Masculino	145	(96,7)
Feminino	5	(3,3)
Tempo de observação (anos) - mediana e AIQ	2,8	(2,9)
Tempo até obter diagnóstico (dias) – mediana e AIQ	21	(14)
Tempo de espera para cirurgia (dias) – média e DP	10,4 ± 8,1	
Tabaco - n (%)		
não fumador	10	(7,5)
ex-fumador	26	(19,4)
fumador ao diagnóstico, mas cessou	74	(55,2)
fumador ao diagnóstico e manteve	24	(17,9)
Hábitos etílicos - n (%)	72	(83,7)
Tipo histológico - n (%)		
Carcinoma epidermóide	146	(97,3)
Variante sarcomatóide	3	(2,0)
Variante verrucoso	1	(0,7)
Estadiamento - T - n (%)		
Tis	3	(2,0)
T1	35	(23,3)
T2	31	(20,7)
T3	47	(31,3)
T4a	32	(21,3)
T4b	2	(1,3)
Estadiamento - N - n (%)		
N0	103	(69,1)
N1	8	(5,4)
N2a	6	(4,0)
N2b	9	(6,0)
N2c	12	(8,1)
N3a	3	(2,0)
N3b	8	(5,4)
Estadiamento - M - n (%)		
M0	142	(95,9)
M1	6	(4,1)
Estádio prognóstico - n (%)		
0	3	(2,0)
I	35	(23,6)
II	24	(16,2)
III	31	(20,9)
IVa	37	(25,0)
IVb	12	(8,1)
IVc	6	(4,1)
Localização - n (%)		
Supraglote	42	(28,0)
Glote	106	(70,7)
Subglote	2	(1,3)
Tratamento Principal - (%)		
TLM	61	(40,7)
Laringectomia Total	60	(40,0)
QTRT	15	(10,0)
RT	4	(2,7)
Tratamento paliativo	10	(6,7)
Tratamento Adjuvante pós-operatório - n (%)		
não aplicável	29	(19,3)
nenhum	64	(42,7)
RT	37	(24,7)
QTRT	20	(13,3)
Neoplasias síncronas ou metácrônicas - n (%)	22	(14,7)

Nota: AIQ - Amplitude Inter-Quartilica; DP - Desvio Padrão; TLM - Transoral Laser Microsurgery; QTRT - Quimiorradioterapia; RT - Radioterapia. *9 valores em falta para tabaco; 64 valores em falta para hábitos etílicos; 1 valor em falta para estadiamento - N; 2 valores em falta para estadiamento - M; 2 valores em falta para estágio prognóstico.

Tabela 2

Estádio prognóstico	n (%)	Sobrevida relacionada com a doença		Sobrevida global	
		1 ano	5 anos	1 ano	5 anos
0	3 (2%)	100%	100%	100%	100%
I	35 (23,6%)	100%	95%	100%	91%
II	24 (16,2%)	95%	87%	87%	61%
III	31 (20,9%)	97%	73%	97%	70%
IVa	37 (25,0%)	92%	61%	92%	53%
IVb	12 (8,1%)	58%	38%	58%	38%
IVc	6 (4,1%)	64%	0%	64%	0%
Todos	150 (100%)	92%	72%	90%	65%

A sobrevida está apresentada como sobrevida global (SG) e sobrevida relacionada com a doença (SD) na tabela 2. Os doentes que se apresentaram com estágio inicial (0, I ou II) ao diagnóstico obtiveram uma SD de 92% aos 5 anos comparativamente aos doentes que se apresentaram com estádios avançados (III ou IV) que obtiveram uma sobrevida de 58%. Quando consideramos todos os estádios, o grupo apresentou uma SG de 65% aos 5 anos,

com uma SD de 72%. Dentro das mortes não provocadas pelo carcinoma da laringe, a causa mais frequentemente encontrada foi o cancro do pulmão. A figura 1 representa as curvas de Kaplan-Meier para a SD categorizada pelos estádios prognósticos. Como seria expectável, a sobrevida dos doentes variou significativamente entre os diferentes grupos prognósticos, obtendo um teste *Log Rank* com valor de $p < 0,001$.

Figura 1

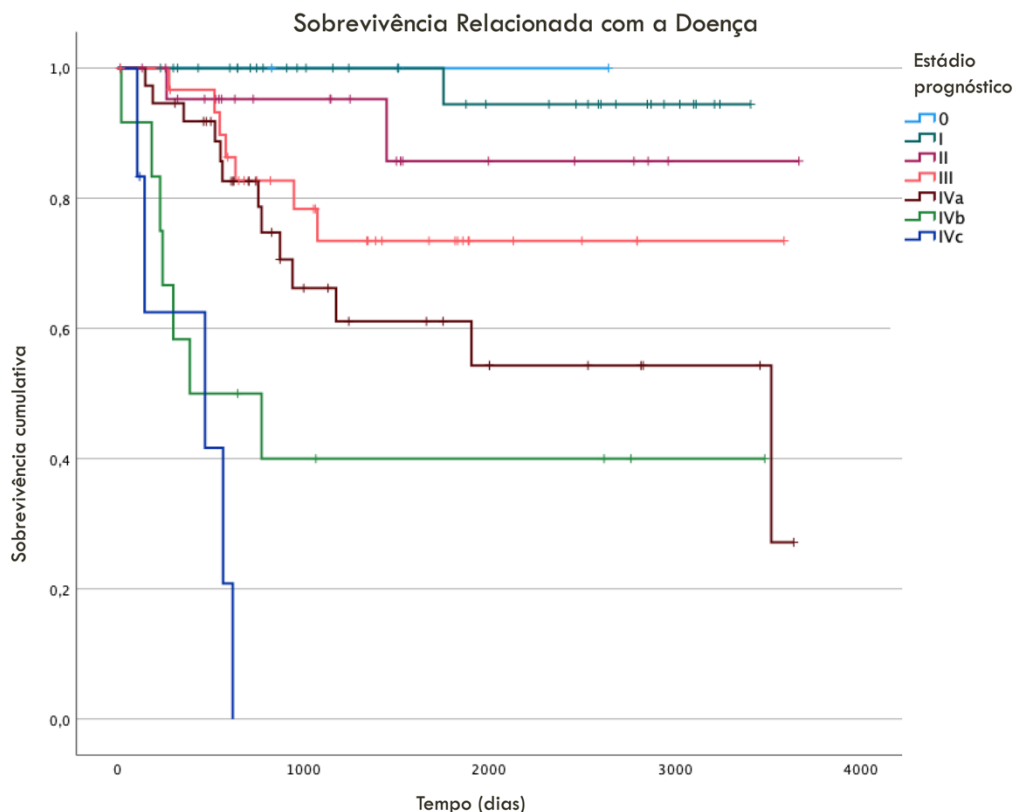
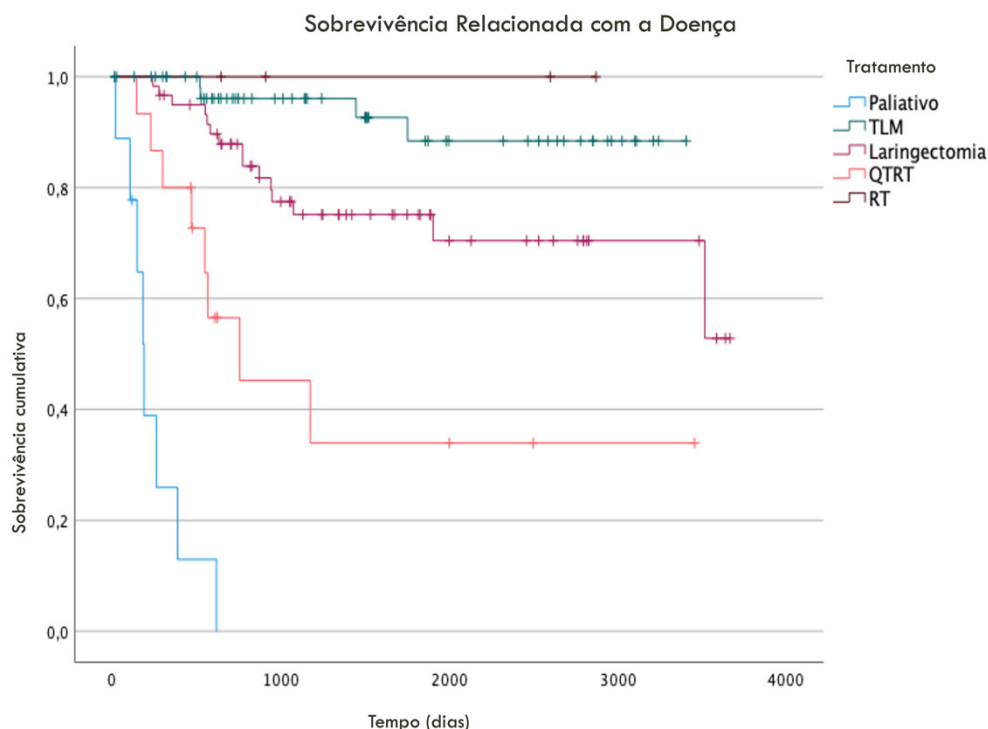


Figura 2



A figura 2 representa as curvas de Kaplan-Meier para a SD categorizada por tipo de tratamento instituído, sendo que este é altamente influenciado pelo próprio estágio. Quando avaliamos a possível associação com a sobrevida das variáveis idade, sexo, hábitos tabágicos, hábitos etílicos, localização do tumor e tipo histológico, através da regressão de Cox, não obtivemos resultados significativos. Por outro lado, o estágio prognóstico definido pela AJCC e o tratamento instituído apresentaram, isoladamente, uma associação estatisticamente significativa com a sobrevida. Após a análise multivariada para ajuste de possíveis fatores de confundimento, obtivemos um valor não significativo para o tipo de tratamento, mas mantendo uma associação significativa com o estágio prognóstico. Os doentes estudados apresentaram um *Hazard Ratio* de 9,1 para estágios avançados (III ou IV) sobre os iniciais (0, I ou II), com valor de $p < 0,001$. Separadamente, analisamos apenas os doentes com tumores avançados e comparámos a sobrevida entre o grupo que realizou tratamento

cirúrgico (Laringectomia Total) e o grupo que realizou tratamento sistémico com Químico e Radioterapia (QTRT), e, após ajuste para fatores de confundimento, nomeadamente o estágio prognóstico, não obtivemos diferenças estatisticamente significativas para a sobrevida consoante o tratamento cirúrgico ou sistémico ($p = 0,08$).

Discussão

Apresentámos os resultados referentes a 150 casos de cancro da laringe diagnosticados e tratados na nossa instituição. Encontrámos uma elevada proporção de doentes do sexo masculino em comparação com o sexo feminino, de 29:1, bastante superior ao reportado na literatura¹, possivelmente associada à prevalência dos factores de risco na população masculina. Observámos que a maioria dos doentes se apresenta pela primeira vez em ORL com um estágio avançado, correspondendo a 58% dos casos. Em relação ao tratamento instituído, a grande maioria, 121 doentes, fez tratamento cirúrgico. Entre as modalidades cirúrgicas instituídas,

observamos uma melhor sobrevida nos doentes que foram submetidos a TLM versus Laringectomia Total, refletindo naturalmente, as diferenças de estadiamento observadas, nomeadamente os tumores ressecados por TLM correspondem a lesões mais pequenas e localizadas quando comparados com os doentes propostos para laringectomia. Embora alguns estudos revelem sobrevida semelhante entre modalidades terapêuticas cirúrgicas e sistémicas para tumores localmente avançados⁸, existem outros que favorecem a opção cirúrgica⁹⁻¹¹. Nesse sentido, existe uma preferência na nossa instituição pela cirurgia. Os doentes que foram encaminhados para tratamento com Químio e Radioterapia Radical corresponderam a 15 casos, incluindo doentes que recusaram cirurgia, não tinham condições cirúrgicas/anestésicas, ou cujo tumor envolvia estruturas consideradas irressecáveis. Observamos na figura 2 que os doentes que realizaram este tratamento apresentaram uma curva de sobrevida muito inferior à dos doentes submetidos a cirurgia, existindo, contudo, um viés de seleção nos doentes encaminhados para QTRT, de tal modo que, após ajuste para fatores de confundimento, não encontramos diferenças estatisticamente significativas na sobrevida dos doentes com tumores avançados que fizeram tratamento cirúrgico *versus* QTRT.

O grupo com o estágio prognóstico II da AJCC teve uma SG bastante inferior à SD, pois foi neste grupo que mais se observaram mortes por outras causas, nomeadamente por cancro do pulmão. Não encontramos associação estatisticamente significativa entre as variáveis idade, sexo, hábitos tabágicos, hábitos etílicos, localização do tumor e tipo histológico com a sobrevida dos doentes. Todavia, o estágio prognóstico definido pela AJCC e o tratamento instituído apresentaram isoladamente uma associação estatisticamente significativa com a sobrevida. Após a análise multivariada obtivemos um valor não significativo para o tipo de tratamento, mas mantendo uma associação significativa com o estágio prognóstico. Isto

denota que o tipo de tratamento selecionado está intimamente associado ao estadiamento do doente e é este último que impacta na sobrevida, atuando o tipo de tratamento como factor de confundimento. Os doentes estudados apresentaram um *Hazard Ratio* de 9,1 para estádios avançados (III ou IV) comparando com os precoces (0, I ou II), com valor de $p < 0,001$. Isto significa que os doentes com estádios avançados têm uma taxa de mortalidade 9,1 vezes superior aos doentes com estádios precoces. Este facto, aliado ao reconhecimento que a maioria dos doentes procura um otorrinolaringologista já em estado avançado, faz notar a importância da sensibilização da população, principalmente entre fumadores, para um diagnóstico precoce. Quando observamos a SD e a SG aos 5 anos do total de doentes do nosso centro, respetivamente de 72% e 65%, assinalamos que esta é comparável ou até superior à sobrevida para carcinoma da laringe reportada em outros estudos^{6,7,12}. É também de notar que desde a primeira visita do doente ao nosso serviço, o diagnóstico histológico é obtido rapidamente em menos de um mês, com uma mediana de 21 dias, incluindo na vasta maioria dos casos necessidade de anestesia geral para obtenção da amostra, e que, no caso dos doentes cirúrgicos, estes esperam pela cirurgia, em média, apenas 10 dias (ver tabela 1). Em suma, muitos dos nossos doentes demoram menos de um mês entre a primeira visita e a conclusão do tratamento cirúrgico, sendo que o tratamento atempado é um dos fatores mais importantes no prognóstico destes doentes. O facto de se tratar de um trabalho retrospectivo justifica que existam alguns dados em falta por registos clínicos incompletos.

Conclusão

Os nossos doentes apresentam uma grande prevalência de factores de risco, nomeadamente os hábitos etílicos e tabágicos e apresentam-se, na sua maioria, numa fase relativamente avançada. O nosso estudo mostra que os doentes com carcinoma da

laringe diagnosticados e tratados na nossa instituição apresentam bons resultados no que respeita à sobrevida da doença e que a obtenção do diagnóstico e o tratamento são céleres na nossa instituição.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Política de privacidade, consentimento informado e Autorização do Comité de Ética

Os autores declaram que têm a autorização do Comité de Ética da instituição.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):31-50. doi: 10.3322/caac.21386.
3. OCDE/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde (2021), Portugal: Perfil de Saúde do País 2021, Estado da Saúde na UE, OCDE, Paris/Observatório Europeu dos Sistemas e Políticas de Saúde, Bruxelas. Disponível em: https://health.ec.europa.eu/system/files/2021-12/2021_chp_pt_portuguese.pdf
4. Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências (SICAD), Direção de Serviços de

Monitorização e Informação (DMI) DodEselaod. SINOPSE ESTATÍSTICA 2021 – Álcool.

5. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer. 2017.

6. Li MM, Zhao S, Eskander A, Rygalski C, Brock G, Parikh AS. et al. Stage migration and survival trends in laryngeal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2021 Nov;28(12):7300-7309. doi: 10.1245/s10434-021-10318-1.

7. Nahavandipour A, Jakobsen KK, Gronhoj C, Hebbelstrup Jensen D, Kim Schmidt Karnov K, Klitmoller Agander T. et al. Incidence and survival of laryngeal cancer in Denmark: a nation-wide study from 1980 to 2014. *Acta Oncol.* 2019 Jul;58(7):977-982. doi: 10.1080/0284186X.2019.1572923.

8. Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K, Robbins KT. Treatment selection for T3/T4a laryngeal cancer: chemoradiation versus primary surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2015 Nov;124(11):845-51. doi: 10.1177/0003489415588130.

9. Kohler HF, Carvalho GB, Kowalski LP. Treatment results for stage III laryngeal cancer: analysis of a populational database using propensity scores. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Nov 3;26(3):e370-e379. doi: 10.1055/s-0041-1726042.

10. Arboleda LPA, Neves AB, Kohler HF, Vartanian JG, Candelária LM, Borges MF. et al. Overview of glottic laryngeal cancer treatment recommendation changes in the NCCN guidelines from 2011 to 2022. *Cancer Rep (Hoboken).* 2023 Aug;6(8):e1837. doi: 10.1002/cnr2.1837.

11. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, Oweida AJ, Bowles DW, Raben D. et al. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: a national cancer data base analysis. *Cancer.* 2017 Feb 15;123(4):600-608. doi: 10.1002/cncr.30382.

12. da Cunha Costa TF, Cardoso E. Carcinoma da laringe – 7 anos de experiência num hospital central. *Port J ORL [Internet].* 2017 Oct 30 [cited 2023 Dec 5];54(4):255-9. Available from: <https://sporl.josekarvalho.net/index.php/sporl/article/view/657>