

ARTIGO ORIGINAL

**EFICÁCIA DA RADIOTERAPIA
NO TRATAMENTO DE METÁSTASES
GANGLIONARES CERVICAIS
EM TUMORES DA LARINGE E HIPOFARINGE**
RADIOTHERAPY EFFICACY
IN CERVICAL GANGLIONAR METASTASIS OF LARYNX
AND HIPOPHARYNX TUMORS

Carla Branco*, João Subtil*, António Ristori**, Hugo Estibeiro***, Rui Fino***, Luis Oliveira***, Lígia Ferreira***, Pedro Montalvão***,
Miguel Magalhães***, Judite Ramos****, João Olias*****

RESUMO:

O papel da Radioterapia como terapêutica adjuvante nos carcinomas pavimento-celulares da hipofaringe e laringe é hoje indiscutível. Quando utilizada isoladamente apresenta resultados equivalentes aos da cirurgia no controlo local de tumores em estágio precoce (I e II).

A eficácia da radioterapia no tratamento de metástases ganglionares cervicais é contudo mais controversa, existindo a convicção de que estas poderão ser mais radioresistentes que o tumor que lhes deu origem.

Objectivo: Avaliar a eficácia da radioterapia, como tratamento isolado, na abordagem de metástases ganglionares cervicais em doentes com carcinoma pavimento-celular (CPC) da laringe e hipofaringe.

Material e Método: Realizou-se um estudo retrospectivo em que foram incluídos todos os doentes com CPC da laringe ou hipofaringe, com metástases ganglionares cervicais, tratados com radioterapia isolada, com intenção curativa, no IPOFG-Lx entre 1990 e 1995 (n=104).

Resultados: O sucesso da RT na doença regional ocorreu em 46,1% dos casos, com follow-up mínimo de 9 anos.

Dependeu fundamentalmente de características clínicas como o tamanho ($p < 0,01$) e fixação das adenopatias ($p = 0,007$), sendo independente da multiplicidade e bilateralidade ganglionar, bem como das características do tumor primitivo.

Conclusão: Estes resultados sugerem que haverá benefício em programar o esvaziamento ganglionar cervical após Radioterapia se existirem de adenopatias superiores a 3 cm e/ou fixas aos planos adjacentes aquando do diagnóstico.

PALAVRAS CHAVES: Radioterapia, metástases ganglionares cervicais.

ABSTRACT:

Adjuvant radiotherapy plays nowadays an important role in the treatment of patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma. When used alone, radiotherapy has similar results as surgery in local control of tumors in early stage (I and II).

The effectiveness of radiotherapy in the treatment of cervical ganglionic metastasis remains controversial and there is a conviction that these metastases are more radioresistant than their primaries.

Objective: To evaluate efficacy of Radiotherapy alone in treatment of cervical ganglionic metastasis of patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma.

Material and Method: Retrospective study with a population of 104 patients with squamous carcinoma of larynx and hypopharynx who also presented with nodal disease and underwent radiotherapy between 1990 and 1995, in IPOFG-Lx.

Results: The nodal disease control rate was 46,1%. The regional outcome was influenced by clinical features such as nodal size ($p < 0,01$) and fixation ($p = 0,007$), but not by nodal multiplicity, bilaterality or primary tumor characteristics.

Conclusion: Results suggest that a planned neck dissection after radiotherapy could be beneficial if nodes were larger than 3 cm or fixed are present.

KEY WORDS: Radiotherapy, cervical ganglionic metastasis.

Carla Branco

Serviço de O.R.L., Hospital de Pulido Valente
Alameda das Linhas de Torres, 117 - 1769-001 Lisboa
Telefone: 965891121
E-mail: carla.joao@oninet.pt

* Interno do Complementar de ORL do Hospital de Pulido Valente
** Interno do Complementar de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
*** Assistente hospitalar de ORL do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
**** Assistente hospitalar graduado de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil
***** Director de Serviço de ORL do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil

INTRODUÇÃO

O controlo da doença regional nos doentes com carcinomas pavimento-celulares da cabeça e pescoço é com frequência difícil.

Na realidade, a presença de metástases ganglionares é o factor de prognóstico mais importante nestes doentes, reduzindo a sobrevida em 50%³.

O tratamento da doença ganglionar assume, assim, um papel fundamental e desta forma se compreende que se tenha tornado num dos tópicos mais controversos no campo da oncologia da cabeça e pescoço.

Actualmente a abordagem das metástases ganglionares é determinada pelo tratamento inicial do tumor primitivo, ou seja, se a opção terapêutica para o tumor primitivo for a cirurgia, será efectuado esvaziamento ganglionar, se a opção for radioterapia, será feita a irradiação sobre as cadeias cervicais.

No que respeita ao controlo do tumor primário, existem inúmeros estudos comparando e avaliando os resultados de diversas formas de tratamento, por exemplo reconhece-se à RT eficácia equivalente à da cirurgia em tumores no estágio I e II, isto é, sem envolvimento adenopático⁵.

O mesmo não se observa quanto à avaliação das diferentes modalidades terapêuticas sobre o componente ganglionar.

É neste sentido que nos propusemos a realizar um estudo com o objectivo de avaliar a eficácia da radioterapia isolada no tratamento de metástases ganglionares cervicais em tumores da laringe e hipofaringe.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, com revisão dos processos clínicos e imagiológicos, em que foram incluídos doentes com o diagnóstico de Carcinoma pavimento-celular da laringe e hipofaringe com metástases gan-

gionares cervicais, tratados com radioterapia isolada com intenção curativa, no IPOFG-Lx entre 1990 e 1995.

A população foi heterogénea quanto à indicação terapêutica: na maioria dos doentes concordava-se que a RT era a melhor opção terapêutica para o tumor primitivo, outros apresentavam doença irrisecável cirurgicamente ou não possuíam condições operatórias e um grupo restrito recusaram cirurgia.

A técnica de irradiação utilizada para a doença cervical foi integrada na abordagem dos tumores primários dada a proximidade topográfica de ambas as lesões.

Assim para os tumores da hipofaringe foi utilizado um campo zigo-cervical e nos da laringe um campo mandibulo-cervical, ambos bilaterais.

A dose total da cobaltoterapia foi de 70 Gy sobre o tumor primitivo, ao que se associou mais 50 Gy sobre os gânglios cervicais.

Os parâmetros avaliados no estudo foram:

1. Percentagem de controlo da doença regional - avaliado por critérios clínicos, imagiológicos e, sempre que persistiam dúvidas, citológicos e definido como ausência de adenopatias cervicais após radioterapia até ao último follow-up ou morte.
2. Características da doença inicial dos casos de persistência ou recidiva regional, nomeadamente extensão local, localização anatómica, tipo macroscópico e diferenciação histológica no que respeita o tumor primitivo, bem como extensão regional (bilateralidade, fixação, tamanho e número de adenopatias envolvidas).
3. Tratamento realizado e sobrevida após persistência ou recidiva regional.

Foi realizado tratamento estatístico dos dados obtidos com o programa SPSS para Windows versão 10.0 com utilização dos testes X^2 e o T-student.

RESULTADOS

A população estudada era composta por 104 doentes, todos do sexo masculino com idades compreendidas entre os 39 e 87 anos (média-61,12 anos, desvio-padrão-9,16).

A população em estudo apresentava uma distribuição relativamente homogénea, quanto à localização (hipofaringe/laringe) e estágio da doença ganglionar (N), embora com predominio de doentes com doença local avançada (T) (Quadro 1).

A doença ganglionar não foi controlada em 53,8% dos doentes submetido ao protocolo de Radioterapia já descrito.

Em cerca de 35% a persistência ou recidiva ocorreu isoladamente, isto é, sem recidiva local do tumor primitivo concomitante.

Dos doentes sem doença regional após radioterapia (46,2%) 16 doentes tiveram recidiva local ou à distância. (Gráfico I)

Indicadores de maior probabilidade de persistência ou recidiva de metástases ganglionares após Radioterapia:

1. Características do tumor primitivo

O controlo da doença regional não esteve estatisticamente relacionado com qualquer uma das características do tumor primitivo estudadas, nomeadamente extensão local ($p=0,97$), localização do tumor primitivo (laringe ou hipo-

		N				
T		1	2a	2b	2c	3
Hipofaringe	1			1	1	
	2		3	1		2
	3	5	5	1	7	4
	4	3	3	2	1	6
Laringe	1		1			
	2	10	6		5	
	3	8	6	3	6	2
	4	4	2	1	2	3

QUADRO 1: DISTRIBUIÇÃO DA POPULAÇÃO EM ESTUDO PELA LOCALIZAÇÃO DO TUMOR PRIMITIVO E ESTADIAMENTO (T E N) (SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO TNM AJCC/2004).

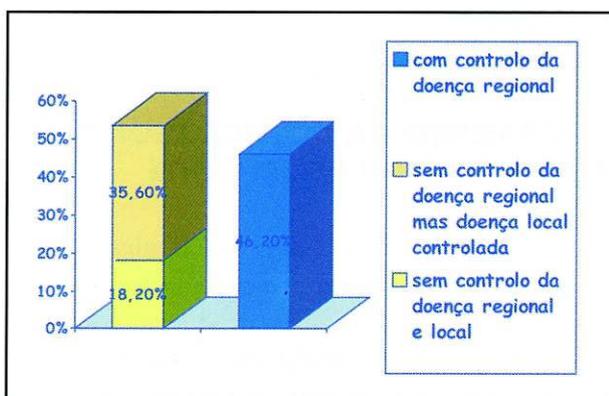


GRÁFICO I: PERCENTAGEM DE PERSISTÊNCIA OU RECIDIVA DA DOENÇA REGIONAL.

faringe) ($p=0,272$), tipo macroscópico (vegetante ou infiltrativo) ($p=0,23$) e diferenciação histológica ($p=0,976$) (Gráfico II).

2. Características da doença ganglionar

Os tumores estadiados como N2a persistem ou recidivam mais do que os N2b e os N2c, embora seja a doença N3 a mais difícil de controlar (94% de insucesso terapêutico). (gráfico III)

A persistência ou recidiva da doença ganglionar esteve dependente do tamanho das

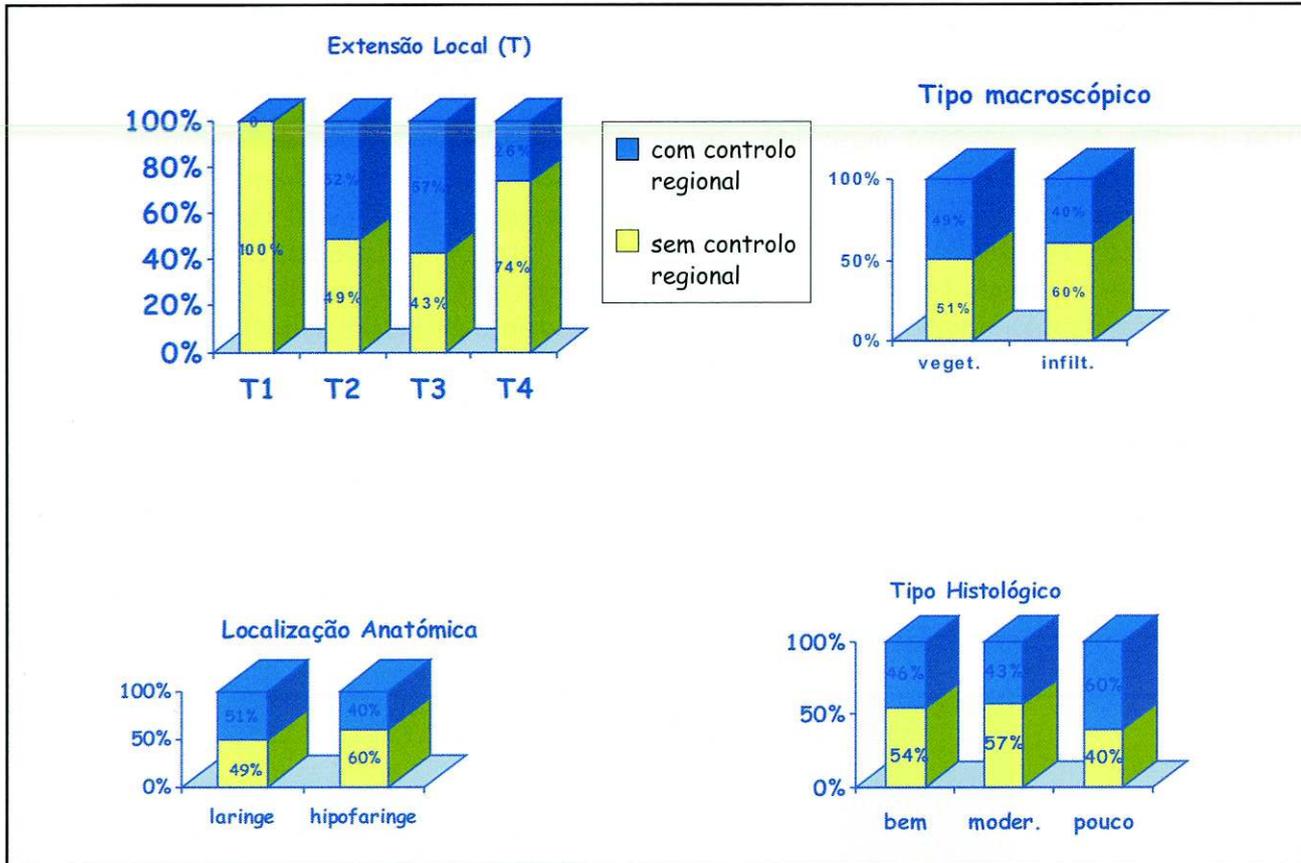


GRÁFICO II: CONTROLO DA DOENÇA GANGLIONAR DE ACORDO COM AS DIFERENTES CARACTERÍSTICAS DO TUMOR PRIMITIVO.

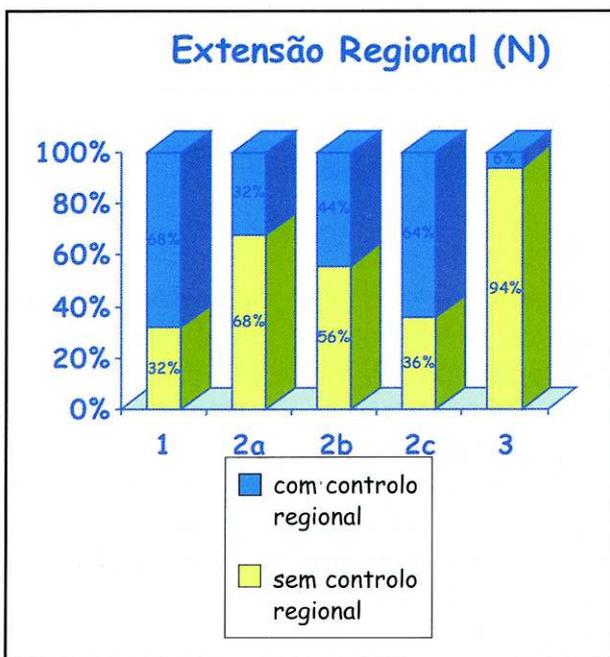


GRÁFICO III: CONTROLO DA DOENÇA REGIONAL DE ACORDO COM A EXTENSÃO REGIONAL INICIAL.

adenopatias ($p < 0,01$) e a sua fixação aos planos profundos ($p = 0,007$).

Pelo contrário o padrão de envolvimento ganglionar, traduzido pelo número de adenopatias envolvidas ($p = 0,735$) e bilateralidade da doença ($p = 0,682$), não influencia de forma significativa o resultado do tratamento. (Gráfico IV)

TRATAMENTO DA DOENÇA REGIONAL PERSISTENTE OU RECIDIVANTE

A falta de controlo regional diminuiu a sobrevivência, independentemente do tratamento escolhido.

A média de sobrevivência após a radioterapia dos doentes sem controlo da doença regional é de 17,96 meses (± 21), significativamente

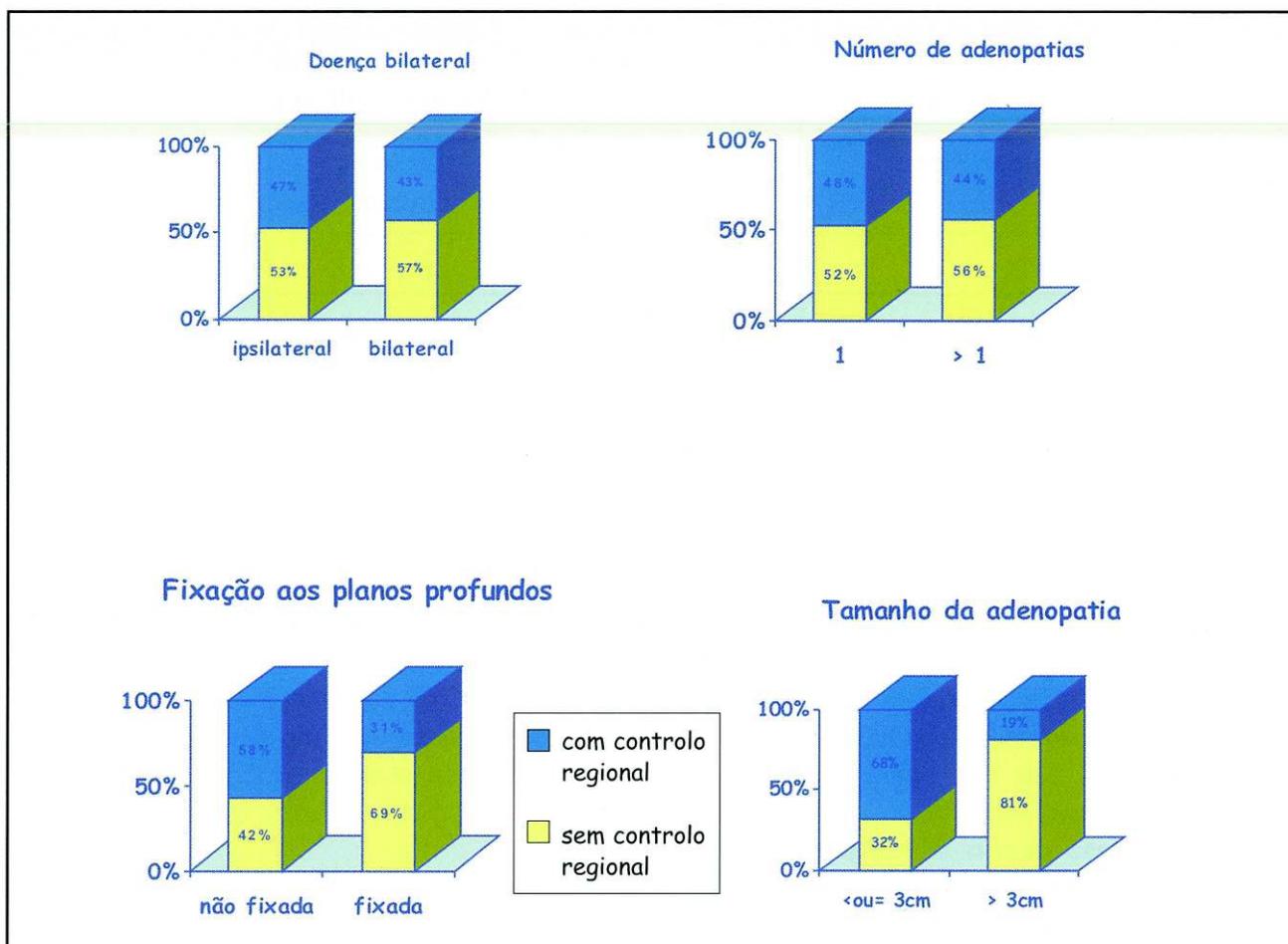


GRÁFICO IV: CONTROLO DA DOENÇA GANGLIONAR DE ACORDO COM AS DIFERENTES CARACTERÍSTICAS DAS METÁSTASES CERVICAIS INICIAIS.

inferior aos 52,31 meses (± 52) dos doentes sem recidiva ou persistência da doença ganglionar ($p=0,001$).

71,4% dos doentes que persistiram ou recidivaram da doença ganglionar não tinham condições para o tratamento curativo, tendo sido submetidos a quimioterapia ou tratamento sintomático. Cerca de 9 % recusou cirurgia e apenas 20% foram submetidos a esvaziamento ganglionar.

Neste último grupo de doentes a média de sobrevida foi de 36 meses (± 40), superior a qualquer um dos outros grupos ($p=0,05$) embora não atinja os níveis dos doentes sem persistência ou recidiva da doença. (Quadro 2)

DISCUSSÃO

A RT isolada com intenção curativa não foi eficaz no controlo da doença ganglionar em cerca de metade dos doentes incluídos no estudo, pelo que a determinação de critérios fidedignos que permitam antecipar o sucesso da radioterapia no componente ganglionar da neoplasia é uma mais valia no tratamento desta patologia.

Os resultados demonstram que a eficácia da RT nas metástases cervicais é independente das características do tumor primitivo, como se o tumor primitivo e as suas metástases se comportassem como doenças independentes.

MÉDIA DE SOBREVIDA DOS DOENTES SEM CONTROLO REGIONAL: 17,96 MESES (±21)			
Tratamento curativo	Tratamento paliativo		
Esvaziamento ganglionar	QT	Recusa cirurgia	Sintomático
19,7%	7,1%	8,9%	64,3%
36 meses (±40)	12m(±3)	16m (±5)	13m (±9)
	14 meses (±9)		

QUADRO 2: MÉDIA DE SOBREVIDA DOS DOENTES SEM CONTROLO REGIONAL APÓS RADIOTERAPIA.

O sucesso da RT está relacionado fundamentalmente com o tamanho e a fixação das adenopatias. Este facto poderá ser explicado pelo mecanismo de destruição celular induzido pela irradiação que tem como base a formação de radicais livres.

Para que isso ocorra é indispensável um ambiente oxigenado tecidual, o que não se verifica em adenopatias com diâmetro superior a 3 cm.

A classificação TNM (AJCC-2004), no que diz respeito ao N, tem em conta o tamanho, a bilateralidade e o número de adenopatias envolvidas.

A existência de mais de uma adenopatia ou a presença de doença bilateral são condições suficientes para a classificação da doença regional em N2b ou N2c respectivamente.

Assim, a classificação N não traduz o prognóstico da doença ganglionar cervical tratada por radioterapia, pois, como se verificou pode haver melhores resultados na doença N2b e N2c do que na doença N2a (baseada unicamente no tamanho da adenopatia, >3cm).

Por fim, salienta-se que o esvaziamento ganglionar de salvamento só seria viável em cerca de 30 % dos doentes em que se detectou a recidiva ou persistência ganglionar (embora apenas em 20% dos doentes foi realizada),

sendo portanto de concluir que é no tratamento inicial que deve ser feito o máximo esforço para o controlo da doença regional.

Apesar disso, quando a cirurgia de salvamento é possível é um procedimento válido e eficaz no aumento da sobrevida desses doentes.

CONCLUSÃO

A necessidade de mais estudos para a confirmação dos resultados do presente estudo é inegável, sendo necessários estudos prospectivos, bem como uma selecção aleatória dos doentes a submeter a radioterapia que, como facilmente se compreende, pode resultar em conflitos deontológicos.

Contudo os nossos dados apontam para que:

1. Em pequenos gânglios a RT isolada é eficaz, o que a coloca como opção terapêutica curativa em tumores da laringe e hipofaringe com metastização ganglionar cervical.
2. Nos gânglios superiores a 3 cm é razoável admitir que a RT isolada não será eficaz, devendo ser programado desde logo o esvaziamento ganglionar cervical adjuvante.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Bernier J, Bataini JP. Regional outcome in oropharyngeal and pharyngolaryngeal cancer treated with high dose per fraction radiotherapy. Analysis of neck disease response in 1646 cases. *Radiotherapy and Oncology*, 6 (1986) 87-103.
- 2 Johnson CR, Myers EN, Bedetti CD, et al. Cervical lymph node metastasis. Incidence and implications of extracapsular carcinoma. *Arch Otolaryngol*, 1985; 111: 534-537
- 3 Johnson CR, Silverman LN, Clay LB, Schmidt-Ullrich R. Radiotherapeutic management of bulky cervical lymphadenopathy in squamous cell carcinoma of the head and neck: is postradiotherapy neck dissection necessary? *Radiat Oncol Investig*, 1998; 6: 52-57.
- 4 Gavillan J, Lentsch E, Gonzalez JJH. Cancer of the neck - Chapter 18. *Cancer of the head and neck*(Saunders) 4th Edition, 2003: 407-429.
- 5 Ang KK, Milas L, Shiu AS. General principles of radiation therapy for cancer of the head and neck - Chapter 31. *Cancer of the Head and Neck*(Saunders) 4th Edition, 2003: 717-735.
- 6 Patel SG. Cervical lymph nodes - Chapter 19. *Head and Neck - Surgery and Oncology* (Mosby) 3th Edition: 353-394.
- 7 Peters LJ, Weber RS, Morrison WH, Byers RM, Garden AS, Goepfert H. Neck surgery in patients with primary oropharyngeal cancer treated by radiotherapy. *Head Neck* 1996; 18: 552-559.
- 8 Sheilaine R. Mabanta, William M. Mendenhal, Scott P. Stringer, Nicholas J. Cassisi. Salvage treatment for neck recurrence after irradiation alone for head and neck squamous cell carcinoma with clinically positive neck nodes. *Head & Neck*, October 1996: 591-594.
- 9 Suárez C, Leorente JL, Nunez F et al. Neck dissection with or without post-operative radiotherapy in supraglottic carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 109 (1993): 3-9.