

Carcinoma Laríngeo/Hipofaringe localmente avançado: Protocolo de preservação de órgão!

Locally Advanced Laryngeal/ Hypopharynx Carcinoma: Organ Preservation Protocol!

Conceição Peixoto • Francisco Branquinho • Edite Portugal • Arnaldo Guimarães • Regina Silva • Sara Gonçalves • Leila Khouri

RESUMO

Objetivo: Compreender o papel dos protocolos de preservação de órgão no carcinoma localmente avançado de laringe/hipofaringe e inferir alguns dos fatores preditivos.

Desenho de estudo: Retrospectivo

Material e Métodos: Foram selecionados todos os pacientes com carcinoma espinho-celular da laringe/hipofaringe tratados entre 2004 e 2009. Os pacientes iniciaram o tratamento com a quimioterapia de indução, seguida de radioterapia e quimioterapia concomitante ou subsequente. Os resultados foram analisados por avaliação clínica e imagiológica.

Resultados: O estudo incluiu 43 doentes com idade média de 55 anos, 97,7% do sexo masculino. 65,6% obtiveram resposta ao tratamento de quimioterapia de indução, sendo esta influenciada pelo tipo de quimioterapia usado. A recidiva local e/ou regional ocorreu em 23,3%

A sobrevivência global foi de 65% ao 1 ano, 44% aos 3 anos e 35% aos 5 anos. A idade ($p=0,026$) e o tamanho do tumor (T) ($p=0,020$) parecem influenciar a sobrevivência global.

Conclusão: O estudo demonstrou que a quimioterapia seguida de radioterapia concomitante com quimioterapia é uma alternativa válida à cirurgia nos tumores localmente avançados da laringe/hipofaringe.

Palavras-chave: laringe, preservação de órgão, quimioterapia, radioterapia

ABSTRACT

Objective: Understand the role of organ preservation protocol in locally advanced laryngeal/ hypopharynx carcinoma, as well as, to be able to found out predictive factors.

Study design: Retrospective

Material and Methods: The study selected all the patients treated between 2004 and 2009. All patients began treatment with induction chemotherapy followed by radiotherapy and concomitant or subsequent chemotherapy. The results were analyzed by clinical and image evaluation.

Results: The study included 43 patients with a mean age of 55 years, 97.7% were male. 65.6% respond to the induction chemotherapy, being influenced by the type of chemotherapy used. Local or regional recurrence occurred in 23.3%.

Overall survival was 65% at 1 year, 44% at 3 years and 35% at 5 years. Age ($p = 0.026$) and tumor size (T) ($p = 0.020$) appear to influence overall survival.

Conclusion: The study showed that chemotherapy followed by concurrent radiochemotherapy is a valid alternative to surgery in locally advanced tumors of the larynx.

Keywords: larynx, organ preservation, chemotherapy, radiotherapy.

INTRODUÇÃO

O cancro laríngeo tem uma taxa de incidência na Europa de 6,8 por cada 100.000 habitantes nos homens e 0,8 por cada 100.000 habitantes entre as mulheres e está entre os tumores mais frequentes da cabeça e do pescoço¹.

A maioria dos doentes é do sexo masculino e a idade média de aparecimento é por volta da 5ª e 6ª décadas de vida. Nem sempre está associado a sintomatologia numa fase inicial e, por isso, é diagnosticado, frequentemente, em estadios já avançados^{1,2}.

As estratégias de tratamento do cancro da cabeça e do pescoço mudaram muito nos últimos 30 anos. Especialmente no que respeita aos tumores laríngeos, da oro- e hipofaringe, onde as estratégias de tratamento estão hoje focadas em procedimentos cirúrgicos e não cirúrgicos, que têm como objetivo preservar não só o órgão anatomicamente, mas também a sua função¹.

O conceito de “preservação de órgão” consiste em manter o órgão numa condição não modificada ou evitar a sua perda. Por outro lado, o conceito de “preservação

Conceição Peixoto

Interno Complementar de ORL - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Francisco Branquinho

Especialista de ORL - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Edite Portugal

Especialista de ORL - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Arnaldo Guimarães

Diretor do Serviço de ORL - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Regina Silva

Especialista de Oncologia Médica - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Sara Gonçalves

Interno Complementar de Radioterapia - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Leila Khouri

Especialista de Radioterapia - Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil, Coimbra

Correspondência:

Maria da Conceição de Paiva Peixoto
Travessa do Merouço, 137
4535-425 Santa Maria de Lamas
E-mail: saopeixoto@gmail.com

da função” significa que a função é mantida quer o órgão seja preservado na sua totalidade ou parcialmente. Qualquer um dos dois conceitos desempenha um papel importante na qualidade de vida dos doentes¹.

Nos doentes portadores de tumores da laringe e hipofaringe T3 e T4, o único tratamento recomendado durante muitos anos foi a laringectomia total. Este tratamento permite obter o controlo locorregional da doença em mais de 80% dos casos (particularmente se N0), embora à custa de uma grande mutilação, com perda de fonação e traqueostoma definitivo³.

Contudo, desde há cerca de 15 anos, que se têm realizado vários trabalhos que visam obter uma eficácia terapêutica idêntica mas através de um tratamento conservador^{1,3}.

Para permitir a preservação do órgão, diferentes modalidades terapêuticas, incluindo radioterapia, quimioterapia, terapias dirigidas a alvos moleculares e avanço das técnicas cirúrgicas foram acrescentadas à abordagem cirúrgica primitiva. Estes novos métodos oferecem a possibilidade de melhorar os resultados clínicos, a função do órgão e a qualidade de vida dos doentes¹.

Foi com a introdução da quimioterapia com cisplatina para o tratamento do carcinoma laríngeo, no início da década de 80, que se deu início aos estudos clínicos de preservação de órgão^{1,4}.

Os dois estudos com maior impacto na abordagem do cancro laríngeo nos USA são o: Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group em 1991 e o Radiation therapy Oncology Group (RTOG) de 2003^{1,3}.

O esquema de preservação de órgão consiste na realização de dois ciclos de quimioterapia, inicialmente com o protocolo PF (cisplatina e 5-fluorouracilo) e mais tarde feita a associação com um taxano (protocolo TPF). No final do segundo ciclo é efetuada a avaliação clínica e imagiológica. Se resposta $\geq 80\%$ (inicialmente) ou $\geq 50\%$ nos critérios atuais, prosseguir-se-á para o terceiro ciclo de quimioterapia, após o que realizará quimioterapia concomitante ou sequencial com radioterapia.

No caso de uma resposta $< 50\%$, o doente é proposto para a uma laringectomia total, geralmente seguida de radioterapia pós-operatória ou radioterapia concomitante com quimioterapia se fatores de risco.

Usando uma abordagem terapêutica semelhante, vários estudos randomizados mostraram uma frequência da preservação de órgão de 64% em doentes com carcinomas da laringe e 35% nos doentes com carcinomas das pregas ariepiglóticas e seio piriforme. Não se observaram diferenças no que respeita à sobrevivência global quando comparado com o tratamento clássico de laringectomia total e radioterapia pós-operatória⁴.

Um aspeto que dificulta a valorização dos resultados destas estratégias, como o uso da quimioradioterapia é a heterogeneidade de metodologia. Apenas alguns desses estudos são ensaios clínicos randomizados, sendo a maioria dos estudos retrospectivos, sejam cohorts ou série de casos¹.

O objetivo deste estudo é apresentar os resultados preliminares do protocolo de preservação de órgão com quimioterapia de indução e radioquimioterapia concomitante ou sequencial em doentes com carcinoma laríngeo/hipofaringe localmente avançado (Estádios III ou IV) que eram à partida candidatos para uma laringectomia total.

MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é baseado em informações recolhidas retrospectivamente dos processos clínicos dos doentes tratados, com o diagnóstico de carcinoma laríngeo ou laringofaríngeo, de 2004 a 2009.

Todos os pacientes foram avaliados por um grupo multidisciplinar composto por um otorrinolaringologista, um radiologista, um médico de radioterapia e um oncologista médico. Os procedimentos de estadiamento incluíram a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) da região de cabeça e pescoço, uma radiografia de tórax ou TC torácica, uma laringofaringoscopia e endoscopia digestiva alta, com biópsia de lesões suspeitas e ecografia hepática.

O estado nutricional foi avaliado e planeada uma gastrotomia em pacientes com perda ponderal $\geq 10\%$. Todos os pacientes fizeram avaliação do estado dentário.

Os principais critérios de elegibilidade foram: tumores da laringe/hipofaringe nos estádios III-IV, sem evidência de metástases à distância, candidatos à priori a laringectomia total, com idade inferior a 75 anos, com adequada função renal e hematológica. Os pacientes foram estadiados segundo a classificação de 2002 UICC / TNM.

TRATAMENTO

A quimioterapia de indução consistiu em três ciclos de Cisplatina e 5-Fluorouracil (ALSARRAF-PF) ou Taxotere, Cisplatina e 5-Fluorouracil (TPF). A quimioterapia foi planeada para os dias 1, 22 e 43 (D1, D22 e D43). Após o segundo ciclo, o doente foi avaliado clinicamente e por Tomografia Computorizada. Foi considerada a existência ou ausência de resposta. A resposta foi definida como uma regressão clínica e radiológica $\geq 50\%$. Por ausência de resposta entende-se as situações de redução inferior a esse valor ou a persistência. Os doentes com resposta realizaram o terceiro ciclo de quimioterapia, os restantes foram propostos para cirurgia. Os doentes que não obtiveram respostas mas que recusaram cirurgia prosseguiram com o protocolo de preservação de órgão.

Três semanas após o fim da quimioterapia os doentes iniciaram quimioterapia (D1, D22 e D43) concomitante com o tratamento de radioterapia externa com fracionamento convencional, sendo a dose prescrita ao tumor primário e adenopatias volumosas de 70,2Gy em 39 frações e 50,4-59,4Gy às cadeias ganglionares cervicais. O tempo de tratamento total previsto foi de 7 semanas e meia.

Os doentes que não tinham critérios para realizar quimioterapia em concomitância realizaram quimioterapia sequencial.

Doentes com persistência de massa residual cervical no final do tratamento realizaram esvaziamento cervical.

Os pacientes foram acompanhados mensalmente no primeiro ano; cada 2 meses no segundo ano, cada 3 meses no terceiro ano e depois cada 6 meses.

A remissão completa não foi confirmada histologicamente. Foi realizada biópsia nos casos de suspeita de recidiva ou persistência da doença.

Análise estatística

Os dados foram processados e analisados informaticamente no programa SPSS (versão 17.0) e Excel (versão Windows XP). A análise estatística consistiu no cálculo de frequências, avaliação da sobrevivência global e sobrevivência livre da doença.

A sobrevivência global foi calculada a partir da data de diagnóstico até um mínimo de 2 anos após a mesma. A sobrevivência livre de doença (SLD) foi calculada a partir da data da remissão clínica completa (no final do tratamento) até à data de recidiva.

O teste de Kaplan-Meier e as tabelas de sobrevivência foram usados para avaliar a sobrevivência global e livre de doença e para testar diferenças nas características clínicas entre os subgrupos. As curvas de sobrevivência foram comparadas pelo teste de Log-Rank. Em todos os casos, a significância estatística foi reivindicada para $P \leq 0,05$.

RESULTADOS

De Janeiro de 2004 a Dezembro de 2009, 43 doentes com o diagnóstico de carcinoma da laringe/hipofaringe, estadios III e IV, foram propostos para o esquema de preservação de órgão. Esta abordagem foi utilizada de forma variável ao longo dos anos de estudo, com 5 doentes nos anos de 2004 a 2006, 10 doentes em 2007, 7 em 2008 e 11 em 2009. As características demográficas dos doentes incluídos são apresentadas na tabela 1.

A maioria dos doentes apresenta uma história de tabagismo e ingestão intensa de álcool (tabela 2).

Com a intenção de evitar a cirurgia, uma das estratégias no tratamento dos doentes com carcinoma avançado da laringe/hipofaringe candidatos a laringectomia total, consiste na administração de quimioterapia de indução, seguida de cirurgia ou tratamento conservador com radioterapia concomitante com quimioterapia em função do grau de resposta obtido.

O tratamento de quimioterapia de indução não foi igual em todos dos doentes, tendo 69,7% (30) iniciado o tratamento com protocolo PF (cisplatina + 5-fluoruracilo), 20,9% (9) com TPF (Taxotere, Cisplatina e 5-Fluorouracilo) e 9,3% (4) com CLF (Carboplatina+ Folinato de cálcio + 5-Fluorouracilo).

Dos 43 doentes que iniciaram a quimioterapia de indução, 65,6% obtiveram resposta ao tratamento,

na localização primária do tumor, enquanto 34,4% não obtiveram resposta, ou seja, apresentaram uma redução <50% ou mantiveram persistência da lesão. Dos doentes com ausência de resposta apenas 2 doentes aceitaram a indicação cirúrgica para laringectomia total. Os restantes prosseguiram no protocolo de preservação de órgão. Dois doentes faleceram durante a quimioterapia de indução, por complicações relacionadas com a quimioterapia, e um doente, apesar de ter obtido resposta, não apresentava condições para prosseguir tratamento com radioquimioterapia após a quimioterapia de indução, tendo realizado tratamento paliativo com Metotrexato.

TABELA 1

Caraterísticas demográficas da população do estudo

Idade	Média (Desvio padrão)	54,1 (+/- 8,6)
	Mínimo	38 anos
	Máximo	72 anos
Sexo	Feminino	2,3% (1)
	Masculino	97,7% (42)
Local do tumor	Supraglote	14,0% (6)
	Glote	9,3% (4)
	Laringe	7,0% (3)
	Hipofaringe	67,4% (29)
	Faringolaríngeo	2,3% (1)
Extensão	Supraglote → hipofaringe	15,8% (3)
	Glote → supraglote	10,6% (2)
	Glote → subglote	5,3% (1)
	Hipofaringe → laringe	52,6% (10)
	Hipofaringe → orofaringe	15,8% (3)
T	T1	14,0% (6)
	T2	11,6% (4)
	T3	55,8% (24)
	T4a	16,3% (7)
	T4b	2,3% (1)
N	N0	14,0% (6)
	N1	11,6% (5)
	N2a	7,0% (3)
	N2b	16,3% (7)
	N2c	30,2% (13)
	N3	20,9% (9)
M	M0	95,3% (41)
	M1	4,7% (2)
Estadio	III	20,9% (9)
	IVA	53,5% (23)
	IVB	20,9% (9)
	IVC	4,7% (2)

TABELA 2

Hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos e comorbilidades existentes

Tabagismo	
Fumador	58,1% (25)
Não	11,6% (5)
Ex-fumador >10 anos	7% (3)
Ex-fumador <10 anos	23,3% (10)
Álcool	
Não	9,3% (4)
Ligeira	7,0% (3)
Moderada	37,2% (16)
Intensa	46,5% (20)
Comorbilidades	
Não	74,4% (32)
HTA	9,3% (4)
Diabetes Mellitus	4,7% (1)
Hepatite B	2,3% (1)
HIV+	2,3% (1)
Psoríase	2,3% (1)
Esclerose lateral amiotrófica	2,3% (1)
Tuberculose Pulmonar	2,3% (1)

Foram avaliadas diferentes variáveis procurando encontrar fatores que possam interferir neste grau de resposta. Assim a obtenção de resposta foi avaliada de acordo com a idade ($p=0,123$), com a localização primária do tumor (laringe – 58,6% vs hipofaringe – 68,4%, $p=0,567$), com o tamanho do tumor ($\leq T2$ – 71,4% vs $>T2$ – 64,0%, $p=0,715$), com a extensão regional ($\leq N1$ – 60,0% vs $>N1$ – 68,2%, $p=0,652$), com o estadió (III – 50,0% vs IV – 70,8%, $p=0,283$) e com o tratamento de quimioterapia de indução realizado (PF – 75,0% vs TPF – 33,3%, $p=0,053$).

Assim 88,4% prosseguiram o protocolo de preservação de órgão. O protocolo continuou em 34,2% (13) dos casos com radioquimioterapia concomitante, em 44,7% (17) com radioterapia e quimioterapia subsequente e em 21,1% (8) com radioterapia isolada.

Relativamente à radioterapia, 63,1% dos doentes efetuaram uma dose de 70,2Gy. Os restantes realizaram doses superiores a 59 Gy ajustadas a cada doente, exceto dois doentes que interromperam a radioterapia, um por debilidade e outro por uma infeção respiratória, um doente faleceu durante o tratamento com radioquimioterapia e um doente que recusou continuar o tratamento.

De entre os efeitos secundários após a radioterapia destacam-se a xerostomia em 20,0%, a mucosite em 16,7%, a radiodermite em 3,3%, e associação de todos os anteriores em 56,7% dos casos.

No que se refere ao esquema de quimioterapia, concomitante ou subsequente à radioterapia, 77,4%

(24) realizaram tratamento com Cisplatina, 9,7% (3) com CLF (Carboplatina+ Folinato de cálcio + 5-Fluorouracilo), 3,2% (1) com TPF (Taxotere, Cisplatina e 5-Fluorouracilo) e 9,7% (3) com Metotrexato.

Do total de doentes inseridos no estudo, 37,2% realizaram um tratamento adjuvante ao protocolo de preservação standard. Entre estes incluem-se o esvaziamento cervical em 34,9% (15), o esvaziamento cervical e cirurgia laringea parcial em 2,3% (1). Dos doentes submetidos a esvaziamento 42,9% apresentaram um estadió pN0, 21,4% um estadió pN1, 28,6% um estadió pN2b e 7,1% um estadió pN2c.

Da totalidade de doentes incluídos no estudo, 41,9% não apresentaram qualquer complicação ou intercorrência que modificasse ou levasse à interrupção do mesmo. De entre os restantes doentes, foram descritas algumas complicações relacionadas com a quimioterapia, como trombocitopenia em 2 casos, 4 casos de neutropenia e 4 casos de pancitopenia. Foram também encontradas algumas intercorrências, que incluem: um caso de aparecimento de um tumor primário a nível do bordo da língua, um caso de tumor primário a nível do terço médio do esófago, uma situação de um acidente vascular cerebral isquémico e 5 casos de metastização à distância, 3 pulmonar e hepático e outros 2 pulmonar. Três dos casos de metastização surgiram no primeiro ano após o fim do tratamento e os restantes 2 casos surgiram no segundo ano.

A recidiva local e/ou regional ocorreu em 23,3%, com uma mediana de 19 meses, com um mínimo de 4 meses e um máximo de 88 meses. A sobrevivência livre da doença foi de 72% ao 1 ano, 67% aos 2 e aos 3 anos e 59% aos 5 anos (figura1).

FIGURA 1

Sobrevivência livre de doença

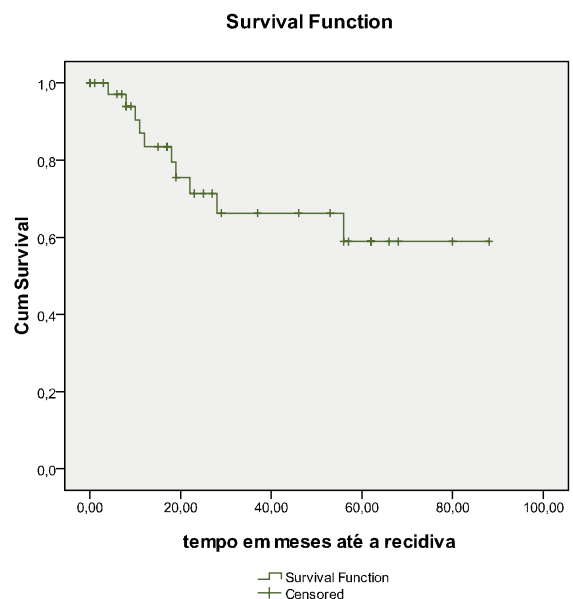
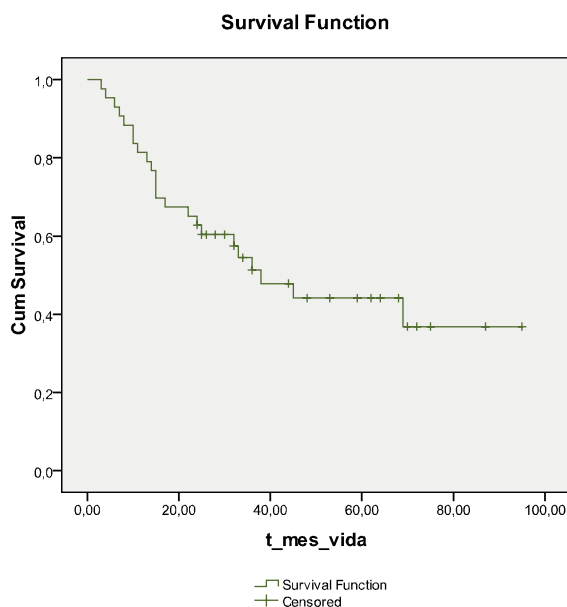


FIGURA 2
Sobrevivência Global



Perante uma persistência ou recidiva local, regional ou à distância foram utilizadas distintas abordagens de tratamento de salvação ou paliativo. Em dois casos de aparecimento de recidiva foi possível a realização de uma laringectomia parcial e em outros dois casos foi necessária a realização de uma laringectomia total. Cinco doentes realizaram tratamento com CLF (Carboplatina+ Folinato de cálcio + 5-Fluorouracilo), por recidiva regional e/ou metastização pulmonar ou hepática. Dois doentes realizaram protocolo EXTREME (cetuximab, cisplatina, 5-fluoruracilo) também por recidiva local e metastização pulmonar e hepática. Dos 43 doentes incluídos no estudo foram submetidos a laringectomia total 4 doentes, dois por ausência de resposta à quimioterapia de indução e dois por recidiva. Desses doentes, 3 estavam vivos no final do estudo. A taxa de preservação laríngea foi de 90,7%. O tempo mediano de sobrevivência foi de 38 meses, com um mínimo de 3 meses e um máximo de 95 meses. A sobrevivência global foi de 65% no 1º ano, 44% aos 3 anos e 35% aos 5 anos (figura 2). Quer para a sobrevivência global quer para a sobrevivência livre de doença procurou-se encontrar, de entre várias variáveis, fatores que possam para elas contribuir (Tabela 3, figuras 3 e 4).

TABELA 3
Fatores com influência na sobrevivência global e na sobrevivência livre de doença

Variável		Sobrevivência global		Sobrevivência livre de doença	
		Medianas (meses)	Significância	Medianas (meses)	Significância
Idade	≤50	22	p=0,026	28	p=0,184
	50-60	69		*(72,1)	
	≥60	17		*(42,8)	
Local	Laringe	45	p=0,481	28	p=0,279
	hipofaringe	33		*(62,2)	
T	≤ T2	*	p=0,020	* 60,4	p=0,163
	>T2	32		*(54,2)	
N	≤N1	38	p=0,705	28	p=0,478
	>N1	32		*(59,9)	
pN	N0	*	p=0,296	*(55,0)	p=0,474
	N+	24		*(47,3)	
Estadio	III	38	p=0,741	28	p=0,181
	IV	36		*(61,53)	
Resposta	Com resposta	36	p=0,597	*(48,18)	p=0,929
	Sem resposta	22		*(55,89)	
Quimioterapia de indução	PF	45	p=0,929	*(61,3)	p=0,621
	TPF	*		*(33,3)	
Esquema após quimioterapia	QRT	*	p=0,126	*(61,0)	p=0,634
	RT+ QT	36		56	
	RT	15		*(52,3)	

*Impossibilidade de determinação da mediana pelo número reduzido de doentes (entre parênteses são indicadas as médias para os respetivos grupos)

FIGURA 3
Sobrevivência global de acordo com a extensão local do tumor

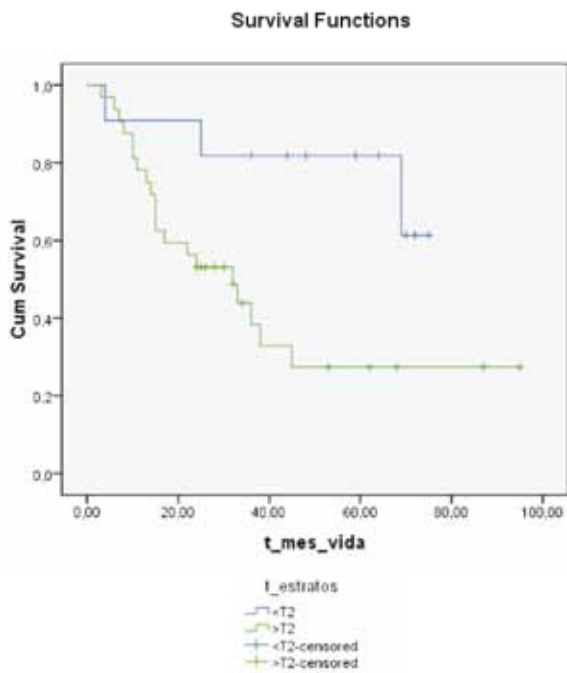
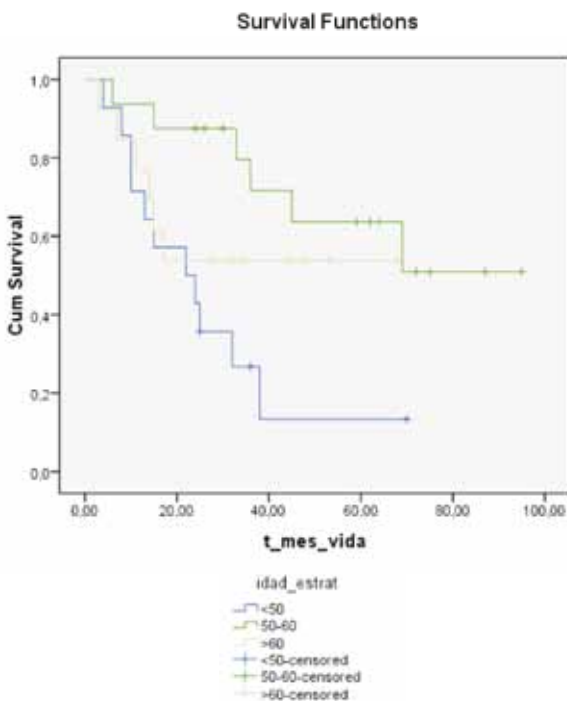


FIGURA 4
Sobrevivência global de acordo com a idade



DISCUSSÃO

O carcinoma laríngeo é um tumor relativamente frequente, atingindo anualmente 9500 americanos⁵. Na Europa a taxa de mortalidade por cancro da laringe é variável de acordo com o país, apresentando-se entre 7,9/100.000 e 0,5/100.000.

Até aos anos 90, o tratamento preconizado para os tumores laríngeos localmente avançados era a laringectomia total. Este tratamento implica alterações funcionais e cosméticas definitivas com grande impacto na qualidade de vida do doente, quer a nível psicológico quer a social^{5,7}.

Contudo, a evolução de outras formas terapêuticas, como a quimioterapia e a radioterapia, bem como o aparecimento de estudos com elevada importância clínica, como o desenvolvido pelo Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG), mudaram esta prática^{5,8}.

A quimioterapia tem sido utilizada nos tumores da cabeça e pescoço desde há cerca de 3 décadas, em vários esquemas terapêuticos. O desenvolvimento de novas drogas, bem como as associações com radioterapia, permitiram novas estratégias para o tratamento de tumores localmente avançados^{1,5}.

Assim, nos últimos anos, nos doentes com doença localmente avançada, ou seja, doentes que são candidatos à partida a laringectomia total, a terapêutica paradigma tem sido a associação quimioterapia e radioterapia, numa abordagem de preservação de órgão^{4,7}.

Os protocolos de preservação de órgão usando quimioterapia de indução são geralmente baseados no conceito de que o grau de resposta após a quimioterapia de indução está correlacionado com a resposta à radioterapia⁴.

Várias gerações de ensaios clínicos foram avaliadas ao longo das últimas duas décadas, visando esta abordagem de preservação de órgão. Nos ensaios de primeira geração foram focados aspetos relativos à utilização de quimioterapia de indução seguidos de RT na presença de resposta à quimioterapia. Nos ensaios de segunda geração foi focada a utilização de radioquimioterapia concomitante, após a quimioterapia de indução. Nos ensaios de terceira geração foram analisados os resultados da utilização de radioquimioterapia concomitante ou sequencial. São assim postos à discussão diversas formas terapêuticas alternativas à laringectomia total^{3,8,9,10}.

No nosso centro tem havido uma tendência crescente para o tratamento dos doentes com carcinomas avançados da laringe/hipofaringe com quimioterapia de indução, seguidos de radioquimioterapia concomitante para os doentes que obtêm uma resposta à quimioterapia de indução. Da mesma forma, diferentes esquemas foram sendo introduzidos, embora na maioria dos doentes deste estudo o esquema de quimioterapia de indução com PF foi o mais frequentemente utilizado, dado que o protocolo TPF só mais tarde teve aprovação. Dos doentes incluídos no nosso estudo, 67,4% apresenta a hipofaringe como o local primário do tumor e 74,4% apresentam doença local T3 ou T4 e doença regional N2-N3, sendo portanto doentes com elevado risco de desenvolvimento de metástases à distância e portanto

candidatos a tratamento sistêmico.

O uso da quimioterapia de indução baseia-se, como vimos, no conceito do grau de redução tumoral se correlacionar com a resposta ao tratamento com radioterapia. Assume-se que os doentes que obtêm redução tumoral têm melhor prognóstico e maior probabilidade de resposta completa com o tratamento conservador¹⁰. Neste sentido, embora não tenha sido demonstrado um papel evidente, ou pelo menos com significado estatístico, da quimioterapia de indução na sobrevivência global, esta última apresenta-se no nosso estudo maior na presença de uma resposta (tempo mediano de sobrevivência de 36 meses, com resposta a quimioterapia de indução vs 22 meses na ausência de resposta).

No final da quimioterapia de indução 65,6% apresentaram uma redução tumoral $\geq 50\%$. Na literatura estão descritas taxas de resposta superiores. León X et al, Franchin et al e León et al relatam uma taxa de resposta de 83%, 87% e 80%, respetivamente. Este último define como fator mais determinante para esta resposta o volume tumoral^{4,11,12}. O pequeno tamanho da amostra e o facto do critério de avaliação da resposta à quimioterapia de indução ter sido, durante grande parte do estudo, uma resposta $\geq 80\%$, poderão justificar estes resultados.

No nosso estudo a variável que mais se relaciona com o grau de resposta é o tipo de quimioterapia utilizado sendo que o uso de PF parece conduzir mais facilmente a uma resposta do que o TPF ($p=0,053$). A literatura descreve, no entanto, uma taxa de resposta após a QT de indução e taxa de preservação laríngea maior com TPF do que com PF, parecendo conduzir a uma menor incidência de falha local e regional e de metástases à distância¹³. No nosso estudo o número limitado de doentes que efetuaram protocolo TPF, poderá justificar este resultado.

Outras variáveis, embora sem diferenças estatisticamente significativas, para que as possamos inferir para a população geral, correlacionam-se também com o grau de resposta. Exemplo disso é a extensão local do tumor, de maneira a que aqueles com menor volume teriam uma probabilidade maior de obter uma resposta ($p=0,715$). E, contrariamente ao que seria expectável, a localização na hipofaringe (68,4%, $p=0,567$) e o estadió IV (70,8%, $p=0,283$) parecem condicionar uma melhor resposta à quimioterapia.

A sobrevivência global dos doentes com carcinoma da laringe/hipofaringe, no presente estudo, foi de 65% no 1º ano, 44% aos 3 anos e 35% aos 5 anos, valores ligeiramente inferiores aos descritos na literatura. No estudo VALCSG observou-se uma sobrevivência de 68% aos 2 anos. Franchin et al e León et al, apresentam, respectivamente, uma sobrevivência global de 55% e 73% aos 5 anos. Contudo, de uma forma global, os vários estudos que avaliam esta abordagem terapêutica apontam para uma sobrevivência entre 14 e 68% aos 3-5 anos.

De entre as diversas variáveis avaliadas, apenas a idade ($p=0,026$) e o tamanho local do tumor - T (0,020) parecem ter um papel ativo na sobrevivência global. Doentes com <50 anos e com tumores $> T2$ apresentam sobrevivências menores. Outras variáveis como a localização na laringe e obtenção de resposta após a quimioterapia poderão também contribuir para uma maior sobrevivência, embora não tenham sido encontradas diferenças estatisticamente significativas. León et al corrobora este achado, apresentando que a obtenção de resposta após a quimioterapia de indução contribui para uma sobrevivência aos 5 anos superior do que na ausência de resposta (75% vs 50%).

A persistência de doença local ou a recidiva são também um problema a considerar. Franchin et al, apresenta uma taxa de recidiva local de 11,1%, com uma sobrevivência livre de doença aos 5 anos de 65%. Nos últimos anos, vários estudos randomizados prospetivos demonstram que a associação de quimio e radioterapia concomitante permite um melhor controlo locorregional e uma sobrevivência global maior quando comparada com a radioterapia isolada ou em associação com quimioterapia sequencial. O nosso estudo apresenta uma sobrevivência livre da doença 67% aos 3 anos e 59% aos 5 anos. Não foram encontrados contudo fatores determinantes para a sobrevivência livre de doença, nomeadamente no que se refere ao esquema de radioquimioterapia utilizado.

No que concerne à preservação laríngea, o estudo VALCSG apresenta taxas de preservação de órgão para os doentes com carcinomas da laringe e hipofaringe de 64% e 35%, respetivamente. Outros autores apresentam taxas que rondam os 42- 73,5%^{4,11,12}. No nosso estudo a taxa de preservação laríngea foi 90,2%.

Embora tenhamos noção que o pequeno tamanho da amostra limita um pouco os nossos resultados, a relevância deste tema na nossa prática diária obriga-nos à sua análise e abordagem.

CONCLUSÃO

A aplicação de um protocolo de preservação de órgão que incluía quimioterapia de indução e radioterapia com quimioterapia concomitante ou sequencial, em doentes com carcinoma da laringe candidatos a laringectomia total apresentou uma sobrevivência global de 44% aos 3 anos, sobrevivência livre de doença de 67% aos 3 anos e 59% aos 5 anos, e uma taxa de preservação laríngea de 90,2%. Os fatores de prognóstico mais importantes para a sobrevivência foram a idade e a extensão local do tumor.

Agradecimentos

Agradecimentos à Dr.ª Joana Bastos, do departamento de Registo Oncológico Regional, pela ajuda na análise estatística.

Referências bibliográficas

- 1.Wang C J, Knecht R. Current concepts of organ preservation in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268:481–7.
- 2.Weisman R A, Moe K S, Orloff L A. Neoplasms of the Larynx and Laryngopharynx. In: Wackym S and Snow J B (Eds) Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,Mcgraw-Hill Professional; 2009:1255-97.
- 3.Lefebvre J L, Chevalier D. Cancers du Larynx. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale (Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie, 20-710-A-10, 2005.*
- 4.León X, López-Pousa A, Vega M, Orús C, et al. Results of an organ preservation protocol with induction chemotherapy and radiotherapy in patients with locally advanced laryngeal carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005 ;262: 93–8.
- 5.Forastiere A A, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349: 2091-8.
- 6.Bosetti C, Garavello W, Levi F, et al. Trends in laryngeal cancer mortality in Europe. *Int J cancer.* 2006; 119: 673-81.
- 7.Bernardo M, Nunes O. Tumores da cabeça e pescoço: o que há de novo na quimioterapia. *Cadernos Otorrinolaringologia. Clínica, investigação e inovação.* 2010; (Dezembro): 1-12.
- 8.Wolf GT, Hong WK, Fisher SG, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med.* 1991; 324(24):1685-90.
- 9.Lefebvre J L, Chevalier D, Luboinsky 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: 890-9.
- 10.Forastiere AA, Maor M,Weber RS, et al. Long-term results og RTOG 91-11: a phase III trial to preserve the larynx – induction cisplatin- 5FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and and radiation therapy (abstract from ASCO Annual Meeting proceedings Part I). *J Clin Oncol.* 2006; 24(18):5517.
- 11.León X, López M, García J, et al. Resultados de un protocolo de preservación de órgano en pacientes com tumores localmente avanzados de la laringe. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2009, 60 (3): 176-85.
- 12.Franchin G, Vaccher E, Politi D, et al. Organ preservation in locally advanced head and neck cancer of the larynx using induction chemotherapy followed by improved radiation schemes. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2009; 266:719–726.
- 13.Calais G. TPF: A Rational Choice for Larynx Preservation? *The Oncologist.* 2010;15 (3): 19-24.