

Carcinoma da laringe - 7 anos de experiência num hospital central

Larynx carcinoma - 7 years experience in a central hospital

Tiago Francisco da Cunha Costa • Eduardo Cardoso

RESUMO

Objetivos: Neste estudo pretendeu-se avaliar os resultados clínicos do tratamento do carcinoma da laringe (CL) e a existência de fatores de prognóstico.

Métodos: Avaliaram-se 137 doentes seguidos em consulta do serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar de São João (CHSJ), com diagnóstico de CL, entre 2004 e 2010.

Resultados: A sobrevida a 5 anos dos pacientes foi de 44,5%. Pacientes com um tumor T1 submetidos a cirurgia (CX), apresentaram uma sobrevida de 100%. Pacientes com um tumor T4, submetidos a CX+RT, apresentaram uma sobrevida de 39,1%. Quando submetidos a QT+RT, a sobrevida foi de 13%. A opção por QT+RT permitiu que estes pacientes não apresentassem disfunção laringea após tratamento.

Conclusão: O estadiamento do tumor e a modalidade terapêutica atuaram como fatores de prognóstico. Em pacientes selecionados, a opção por QT+RT poderá permitir taxas de cura satisfatórias, com melhores resultados funcionais que a cirurgia.

Palavras-chave: Carcinoma da laringe, sobrevida, prognóstico, cirurgia

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to evaluate the clinical results of larynx carcinoma (CL) treatment and the prognostic factors.

Methods: It was evaluated 137 patients followed at the Otorhinolaryngology Service of the Centro Hospitalar de São João (CHSJ), with CL diagnosis, between 2004 and 2010.

Results: Patients' 5-year survival was 44.5%. Patients with a T1 carcinoma, submitted to surgery (CX), had a 5-year survival of 100%. Patients with a T4 carcinoma, submitted to CX + RT, had a 5-year survival of 39.1%. When submitted to QT+RT, 5-year survival was 13%. QT+RT treatment allowed that this patients didn't present laryngeal dysfunction after treatment.

Conclusions: Tumor staging and therapeutic modality were prognostic factors. In selected patients, QT+RT treatment could allow satisfactory cure rates, with better functional results than surgery.

Keywords: Larynx cancer, survival, prognostic factors, surgery

INTRODUÇÃO

O carcinoma da laringe (CL) é o segundo tipo de cancro mais frequente do trato respiratório, sendo a sua incidência mundial estimada, no ano de 2012, em 2,1/100000¹. As regiões de maior incidência de CL são as Caraíbas, a Europa Central e de Leste (7,9/100000), o sul da Europa (7,2/100000) e a Ásia ocidental (6,5/100000)¹. A frequência deste tumor é notavelmente maior no género masculino, apresentando uma proporção de 7:1¹.

Na literatura é descrita uma associação do CL com o consumo de tabaco e álcool, em que o risco aumenta em 23% por cada 5 anos de fumador e em 17% pela ingestão diária de álcool². Esta associação ao CL torna-se mais significativa quando o consumo de álcool e tabaco é concomitante³. Para além disso, o consumo contínuo destes dois, mesmo após o tratamento do CL, torna maior o risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia³. Existem ainda outros fatores de risco que se podem associar ao CL, tais como a exposição a asbestos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, poeiras e solventes³. Recentemente, têm sido publicados alguns estudos acerca da possibilidade do refluxo gastroesofágico, da infeção por HPV e H. Pylori se poderem associar ao CL². Todavia, os estudos

Tiago Francisco da Cunha Costa
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Eduardo Cardoso
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal - Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de São João, Porto, Portugal

Correspondência:
Tiago Francisco Costa
Alameda Prof. Hèrmani Monteiro, Serviço de Otorrinolaringologia, 4200-319, Porto, Portugal.
+351 91 366 65 87
tiago_costa_25@hotmail.com

Artigo recebido a 28 de julho de 2017. Aceite para publicação a 28 de julho de 2017.

são poucos e os que existem são controversos quanto a essa possibilidade².

A sobrevida global a 5 anos dos doentes com CL, nos EUA, é de 61,6%³. Esta varia significativamente consoante a raça, o género e o nível socioeconómico, sendo maior nos indivíduos de raça branca, género feminino e baixo nível socioeconómico³. O estadiamento do tumor, o grau histológico, a presença de tumores metácrónos e síncronos, a modalidade terapêutica e as co-morbilidades também condicionam variações na sobrevida^{2,3}.

O estadiamento é feito, na maioria das vezes, recorrendo-se à classificação TNM em que o tumor é classificado consoante o seu tamanho (T1 a T4), o envolvimento linfático (N0 a N3) e a metastização à distância (M0 ou M1)³. Ainda existe alguma falta de consenso quanto aos sistemas de classificação para o CL, o que pode dificultar a comparação e interpretação de dados².

Existem diversas modalidades terapêuticas para o tratamento do CL, como a cirurgia convencional (CX), a radioterapia (RT) e a quimioterapia (QT), que podem ser aplicadas isoladamente ou em combinação⁴. Apesar desta diversidade de terapêuticas introduzidas ao longo dos últimos anos, a sobrevivência não tem aumentado significativamente³.

A cirurgia que muitas das vezes se aplica nos CL em estadio avançado é a laringectomia total. Esta apesar de oferecer um bom controlo local, apresenta importantes consequências a nível funcional o que pode causar alterações na qualidade de vida⁴. Por esta razão, e também pelo facto dos estudos recentes terem relatado sobrevivências semelhantes, tem havido uma grande mudança no paradigma do tratamento, ao ser dada cada vez maior importância a tratamentos conservadores, como é o caso da RT e QT^{3,5-7}. No entanto, os tratamentos conservadores não são isentos de efeitos laterais, apresentando toxicidade devido à radiação e aos químicos utilizados^{3,5}.

Este trabalho tem como objetivo avaliar a relação de fatores como o género, a exposição ao álcool e tabaco, a localização, o tipo histológico, o estadiamento e a terapêutica instituída com a sobrevida aos 5 anos e a função laríngea, através de um estudo retrospectivo de doentes submetidos a tratamento do CL no Centro Hospitalar de São João (CHSJ), de forma a poder comparar estes resultados com os publicados na literatura.

MATERIAL E MÉTODOS

Após parecer da Comissão de Ética para a Saúde do CHSJ, foi feito um estudo retrospectivo dos doentes seguidos em consulta externa do serviço de Otorrinolaringologia do CHSJ, com diagnóstico de CL, no período compreendido entre 1 de Janeiro de 2004 a 31 de Dezembro de 2010. Incluíram-se neste estudo os doentes em que nos processos clínicos constasse o género, a idade, a presença/ausência de hábitos alcoólicos ou tabágicos,

a localização (Supraglótico, Glótico, e Infraglótico), o tipo histológico, o estadiamento à data de diagnóstico, a terapêutica instituída (CX, QT, RT ou combinação entre estes), a função laríngea após tratamento (se disфония, dispneia ou falsas vias/aspiração) e a sobrevida global e livre de doença a 5 anos. Foi também critério de inclusão o seguimento destes doentes pelo período mínimo de 5 anos ou até à sua morte. Excluíram-se deste estudo os pacientes com a presença de tumores síncronos. A existência e autenticidade, bem como a autorização de acesso aos dados obtidos para este estudo é comprovada pela DARE. Esta pode ser consultada em <http://portal-chsj.min-saude.pt/p/DAtAREuseCertificate>, tendo o presente estudo o número de autorização 16014849.

O tratamento dos dados foi efetuado com o recurso ao programa SPSS (Versão 22, IBM Corporation, 2013), sendo que para a sua análise foram utilizados cálculos descritivos, o método de Kaplan-Meier e modelos uni- e multivariados de Cox.

RESULTADOS

Descrição da amostra

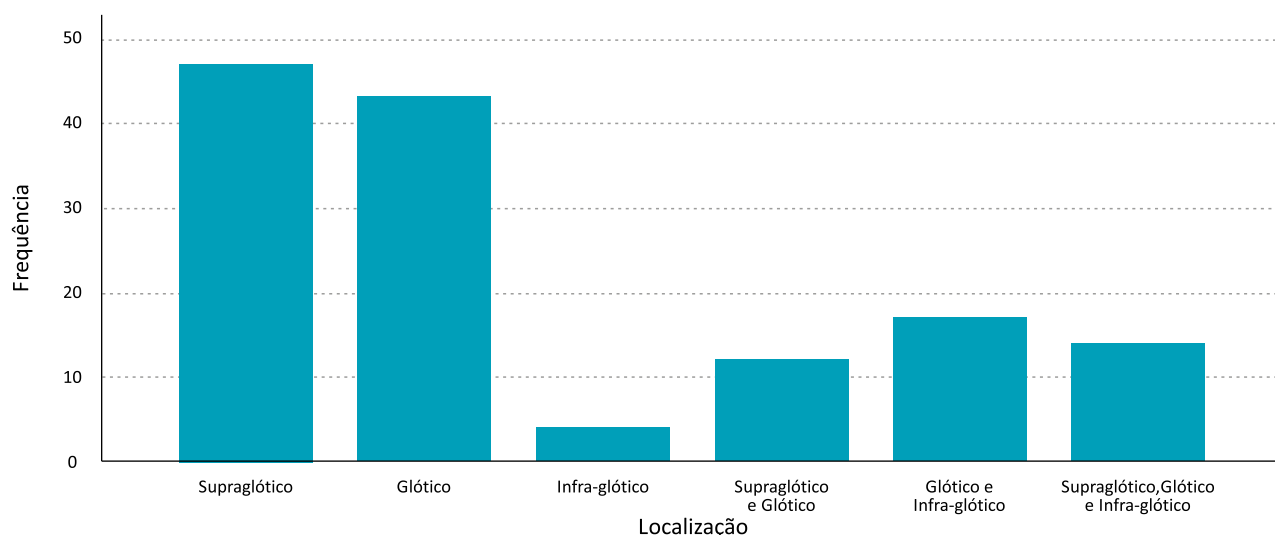
Observaram-se os dados dos processos clínicos de 137 doentes com o diagnóstico de CL, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A grande maioria destes doentes, 93,4% eram do género masculino sendo que apenas 6,6% eram do género feminino. A média de idades dos doentes era de 59,18 anos (DP= 11,007), com a idade mínima a ser de 33 anos e a máxima de 87 anos. Quanto ao consumo de tabaco, 81,8% foram expostos a uma carga tabágica significativa e apenas 18,2% não apresentavam esta exposição. Já no que se refere ao consumo de álcool, 43,1% apresentavam hábitos alcoólicos significativos.

À data de diagnóstico, 35% (48) dos pacientes apresentavam um tumor classificado como T1-T2, 24,8% (34) apresentava um tumor T3 e 40,1% (55) um tumor T4. Quanto à classificação N, 57,7% (79) apresentavam um tumor N0 e 43,3% (58) um tumor N1-N3. Apenas 2,2% (3) dos pacientes apresentavam metástases à data de diagnóstico. Quanto à localização, 34,3% (47) dos carcinomas apresentavam-se apenas na supra-glote, 31,4% (43) na Glote e 2,9% (4) na infra-glote. Registaram-se casos de CL com localização mista cuja frequência é descrita na Figura 1.

A principal modalidade terapêutica utilizada foi a CX associada a RT, aplicada em 46% (63) dos casos, seguida da QT associada a RT em 24,1% (33), da CX isolada e RT isolada em 11,7% (16) e 10,2% (14), respetivamente. Os restantes esquemas terapêuticos apresentavam frequências reduzidas. A esmagadora maioria dos carcinomas da laringe, cerca de 96,4%, eram carcinomas moderadamente diferenciados, registaram-se apenas 4 casos de carcinoma epidermóides mal diferenciados e 1 caso de carcinoma neuroendócrino.

FIGURA 1

Distribuição da localização tumoral à data de diagnóstico

**Função laríngea**

Nos pacientes livres de doença aos 5 anos após o diagnóstico, 81,1% apresentavam-se sem sintomas de disfunção laríngea, 11,3% apresentavam falsas vias de aspiração, 5,7% disфонia e 1,9% relatavam episódios de dispneia. Quando avaliada a existência destes sintomas em função do tratamento instituído, verificou-se que os pacientes que foram submetidos a tratamento conservador, nenhum deles manifestou nenhum tipo de sintomas de disfunção laríngea, ao passo que 18,8% dos pacientes, submetidos a tratamento cirúrgico,

manifestaram pelo menos 1 dos sintomas. Apesar desta diferença, ela não é estatisticamente significativa ($p=0,217$).

Análise da sobrevida

A sobrevida global a 5 anos destes pacientes foi de 44,5%. Destes, 38,7% estavam livres de doença. 55,5% dos pacientes faleceram antes de completar o follow-up de 5 anos. Verificou-se uma maior sobrevida global no género feminino (55,6%), comparativamente ao género masculino (43,8%). Nos pacientes sem consumo de

TABELA 1

Descrição das taxas de sobrevida global a 5 anos estratificados pela Modalidade Terapêutica. Os valores estão representados da seguinte forma: Frequência absoluta da variável (Taxa de sobrevida global a 5 anos)

Característica	Terapêutica						
	CX - 16 (93,8%)	CX + RT - 63 (54%)	CX + QT - 2 (50%)	RT - 14 (42,9%)	QT + RT - 33 (12,1%)	QT - 2 (0%)	CX + RT + QT - 7 (14,3%)
Estadiamento (T)							
T1 – 15 (86,7%)	7 (100%)	2 (100%)	0 (---)	5 (80%)	0 (---)	0 (---)	1 (0%)
T2 – 33 (63,6%)	8 (87,5%)	15 (73,3%)	0 (---)	3 (33,3%)	5 (20%)	0 (---)	2 (50%)
T3 – 34 (41,2%)	1 (100%)	23 (52,2%)	2 (50%)	3 (0%)	5 (0%)	0 (---)	0 (---)
T4 – 55 (23,6%)	0 (---)	23 (39,1%)	0 (---)	3 (33,3%)	23 (13%)	2 (0%)	4 (0%)
Estadiamento (N)							
N0 – 79 (59,5%)	15 (93,3%)	41 (65,9%)	2 (50%)	12 (41,7%)	6 (0%)	0 (---)	3 (0%)
N1 – 15 (13,3%)	0 (---)	7 (28,6%)	0 (---)	0 (---)	5 (0%)	1 (0%)	2 (0%)
N2 – 39 (30,8%)	1 (100%)	14 (35,7%)	0 (---)	2 (50%)	19 (21,1%)	1 (0%)	2 (50%)
N3 – 4 (0%)	0 (---)	1 (0%)	0 (---)	0 (---)	3 (0%)	0 (---)	0 (---)
Estadiamento (M)							
M0 – 134 (45,5%)	16 (93,8%)	62 (54,8%)	2 (50%)	13 (46,2%)	32 (12,5%)	2 (0%)	7 (14,3%)
M1 – 3 (0%)	0 (---)	1 (0%)	0 (---)	1 (0%)	1 (0%)	0 (---)	0 (---)

álcool, 50% atingiram os 5 anos, enquanto nos pacientes com consumo significativo, este valor cai para os 37,3%. Relativamente aos pacientes com consumo de tabaco, o padrão é semelhante, com 56% dos não fumadores a atingirem os 5 anos, sendo que nos fumadores este valor diminui para 42%.

Em relação aos pacientes com a classificação T1 a sobrevida global a 5 anos foi de 86,7 %, para T3, 41,2% e para T4, 23,6%. Já para um paciente com um tumor N0, a sobrevida global a 5 anos foi de 59,5%, sendo que para um paciente com um tumor N2 foi de 30,8%. Os pacientes com metástases à distância, não atingiram os 5 anos de vida.

No que diz respeito ao tratamento, pacientes submetidos apenas a CX atingiram uma sobrevida global de 93,8%, quando submetidos a CX+RT 54% e QT+RT 12,1%. Estratificada a classificação T pelo tratamento instituído, pacientes com a classificação T1 submetidos apenas a CX, apresentaram uma sobrevida global de 100%. Para pacientes com um tumor T3, submetidos a CX + RT, a sobrevida foi de 52%. Já quando submetidos a QT+RT, a sobrevida foi de 0% (a opção por QT+RT foi feita em 5 pacientes com tumor T3). Pacientes com um tumor T4, submetidos a CX+RT, tiveram uma sobrevida de 39%, enquanto os que foram submetidos a QT+RT, 13% (a opção por QT+RT foi feita em 23 pacientes). A descrição destes dados encontra-se descrita detalhadamente em Tabela 1.

Fatores de prognóstico

O estadiamento do tumor teve um impacto significativo na sobrevida a 5 anos dos pacientes, sendo essa relação mais notória para as classificações T ($p < 0,001$) e N ($p < 0,02$). Verificou-se também que tratamento instituído tem valor prognóstico significativo na sobrevida global a 5 anos ($p < 0,001$). Já o género, o consumo de tabaco e de álcool, a localização e o tipo histológico do tumor não revelou relação significativa com a sobrevida destes pacientes.

DISCUSSÃO

A grande maioria dos doentes seguidos em consulta no CHSJ são do género masculino, existindo uma proporção de 14-15:1, o dobro da relatada na literatura¹. Esta diferença poderá dever-se ao facto de a exposição a fatores de risco ser ainda discrepante entre os dois géneros, na população que é referenciada para esta unidade hospitalar. O consumo de álcool, e mais notoriamente o consumo de tabaco, apesar da relação não ser estatisticamente significativa, podem assumir-se como fatores de risco para o CL, o que é consistente com a literatura^{2,3}.

Nos pacientes livres de doença aos 5 anos, a opção por tratamentos conservadores permitiu que estes pacientes não apresentassem disfunção laríngea após o tratamento, contrariamente aos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, que apresentaram sintomas

de disfunção em 18,8% dos casos. Estes resultados são superiores aos descritos na literatura⁴, o que sustenta que um aumento futuro da eficácia dos tratamentos conservadores na cura do CL, permitirá uma melhor qualidade de vida dos pacientes.

A sobrevida global a 5 anos dos pacientes tratados (44,5%) foi inferior à descrita nos paciente tratados nos EUA (61,6%)³, o que poderá ser em parte explicado pelo facto de aproximadamente 65% dos pacientes tratados terem um tumor, à data de diagnóstico, relativamente avançado (T3-T4) e 43,3% já terem invasão ganglionar (N1-N3).

A sobrevida global dos pacientes submetidos a CX+RT (54%) foi ligeiramente inferior à da literatura (66,1%)⁵. Já a sobrevida para os pacientes submetidos a QT+RT (12,1%) apresentou um resultado muito inferior ao da literatura (61%)⁵. Esta discrepância na sobrevida para o tratamento com QT+RT poderá ser explicado pelo facto de esta opção terapêutica ser tomada no CHSJ em tumores com invasão ganglionar ou localizações mais difíceis à ressecção pelo tratamento cirúrgico, tumores que por si só condicionam pior prognóstico face a tumores que não apresentam estas características.

O tratamento cirúrgico para os pacientes com um tumor T1 permitiu uma alta taxa de sobrevida global a 5 anos (100%), o que sugere que este tratamento parece ser o mais adequado para estes tumores. Para pacientes com tumores T3 e T4, o tratamento com CX+RT permitiu uma sobrevida semelhante à descrita na literatura⁴. No entanto, quando estes tumores são tratados com QT+RT, a sobrevida é muito inferior à da literatura, a qual já refere resultados semelhantes aos dos pacientes submetidos a CX+RT^{4,6-7}. Isto sugere que o uso de QT+RT em pacientes com tumores T3 e T4, especialmente naqueles com envolvimento linfático limitado (N0/N1), os quais no CHSJ são maioritariamente tratados com tratamento cirúrgico, poderão obter taxas de cura semelhantes às do tratamento cirúrgico, com a vantagem de o tratamento com QT+RT permitir uma melhor preservação da função laríngea futura. No entanto, os benefícios e a preferência por tratamento cirúrgico ou QT+RT deverão ser bem discutidos com o doente^{6,7}.

O género feminino, o consumo de álcool e de tabaco, o estadiamento do tumor e a modalidade terapêutica, também condicionam alterações na sobrevida, sendo esta significativa apenas para estes dois últimos. Por consequência, o estadiamento do tumor à data de diagnóstico e a modalidade terapêutica atuam como fatores de prognóstico fundamentais nos pacientes tratados no CHSJ.

CONCLUSÕES

Este estudo permitiu concluir que os pacientes tratados ao CL no CHSJ apresentam, à data de diagnóstico, um estadiamento tumoral relativamente avançado, sendo que este atua como um importante fator de prognóstico.

A aposta no diagnóstico precoce poderá permitir um aumento da sobrevida dos pacientes. O consumo de tabaco destaca-se como um importante fator de risco para o CL.

No tratamento, o uso da cirurgia isoladamente em tumores T1 permitiu bons resultados. Em pacientes com tumor T3-T4, a CX+RT também permitiu resultados satisfatórios. No entanto, os resultados do uso da QT+RT nos tumores T3-T4 ficaram aquém dos publicados na literatura. Isto sugere, que em pacientes selecionados, o uso de QT+RT poderá permitir taxas de cura satisfatórias, com melhores resultados funcionais que o tratamento cirúrgico. Ainda neste ponto, é de ressaltar que este estudo mostrou que o tratamento cirúrgico aplicado aos pacientes apresentou melhores resultados funcionais que os descritos na literatura, embora inferiores aos da QT+RT.

Protecção de pessoas e animais

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

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Conflito de interesses

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Referências bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomartono I, Dikshit R, Eser S et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015;136(5):E359-86;
2. Gale N, Douglas R, Poljak M, Strojjan P et al. Laryngeal Squamous Intraepithelial Lesions: An Updated Review on Etiology, Classification, Molecular Changes, and Treatment. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(2):84-91;
3. Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, Dietz A et al. Effects of tumour stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:165–179;
4. Timme D, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K et al. Treatment Selection for T3/T4a Laryngeal Cancer: Chemoradiation Versus Primary Surgery. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2015;124(11):845-51;
5. Luo X, Chen L, Zhang S, Lu Z et al. Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy for laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: a meta-analysis and systematic review. *Radiol Med*. 2015;120(12):1153-69;
6. Lin C, Fedewa S, Prickett K, Kristin A et al. Comparative Effectiveness of Surgical and Nonsurgical Therapy for Advanced Laryngeal Cancer. *Cancer*. 2016;122(18):2845-56;
7. Nakata Y, Ijichi K, Hanai N, Nishikawa D et al. Treatment results of alternating chemoradiotherapy with early assessment for advanced laryngeal cancer: A multi-institutional phase II study. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(1):104-110.