

Laringectomia de resgate para cancro recorrente da laringe após falência de tratamento não cirúrgico

Salvage laryngectomy for recurrent larynx cancer after nonsurgical treatment failure

Gustavo Antunes de Almeida • Sara Custódio • João Órfão • Ana Campos • Hugo Estibeiro • Pedro Montalvão • Miguel Magalhães

RESUMO

Objetivos: Avaliar o papel terapêutico da laringectomia salvage na recorrência de doença após terapêutica conservadora (QRT/RT) em doentes com CPC da laringe, determinar taxas de recorrência, sobrevida e fatores preditivos de sobrevida. **Desenho do estudo:** Análise retrospectiva. **Material e Métodos:** Seleccionados doentes com neoplasia recorrente ou persistente da laringe submetidos a laringectomia salvage entre 2005 e 2017. Análise estatística com testes T de Studente Mann Whitney, pelo método Kaplan-Meier e regressão Cox. **Resultados e conclusões:** Identificados 63 doentes, 95,24% homens, idade média 56,75<7,9 anos. Distribuição dos tumores 12,7% supraglóticos, 71,2% glóticos, 15,9% transglóticos. Estadiamento inicial da doença: a) local 54% T1/T2, 46% T3; b) regional 69,8% N0, 30,2% N+. Sobrevida a 2 anos T1/T2 foi 91,2% vs 62,1% (T3), para N0 88,6% vs N+ 52,6% ($p<0,001$), tumores glóticos 84,4% vs 61,1% não glóticos. A laringectomia total de resgate é eficaz e segura. O estadiamento local e regional, localização do tumor e idade são fatores preditivos de sobrevida.

Palavras-chave: Laringe; Laringectomia de resgate; Laringectomia salvage; cancro da laringe; carcinoma da laringe; laringectomia total

Gustavo Antunes de Almeida

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – Hospital de Egas Moniz, Serviço ORL, Portugal,

Sara Custódio

Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental – Hospital de Egas Moniz, Serviço ORL, Portugal

João Órfão

Hospital Professor Doutor Fernando da Fonseca, Serviço ORL, Portugal

Ana Campos

Hospital CUF Infante Santo, Serviço ORL, Portugal

Hugo Estibeiro

Hospital CUF Infante Santo, Serviço ORL, Portugal

Pedro Montalvão

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Serviço ORL, Portugal

Miguel Magalhães

Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil, Serviço ORL, Portugal

Correspondência

Gustavo Antunes de Almeida
antunesdealmeida.gustavo@gmail.com

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 3 de Julho de 2020.

ABSTRACT

Objective: Analyze salvage total laryngectomy as treatment in recurrence after organ preserving strategy (QRT/RT), determine recurrence rates, survival and predictive factors. **Study design:** Retrospective charts review. **Materials and methods:** Salvage total laryngectomy patients, from 2005 to 2017. Univariate analysis with T Student, Mann Whitney, survival estimates with Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model. **Results and conclusions:** 63 patients, 95,24% male, mean age 56,75<7,9 years. 12,7% supraglottic location, 71,2% glottic and 15,9% transglottic. Primary tumor T stage was 54% T1/T2, 46% T3, N stage 69,8% N0 and 30,2% N+. T1/T2 group had 91,2% 2-year survival rate vs 62,1% for T3 stage. For N0 2-year survival rate was 88,6% vs 52,6% for N+ patients, glottic tumors had a 2-year survival rate of 84,4% vs 61,1% for non-glottic. Total laryngectomy in salvage setting is safe and effective, primary T and N stage, tumor location and age were identified as predictive factors of survival.

Keywords: Larynx; Salvage laryngectomy; Laryngeal cancer, total laryngectomy

INTRODUÇÃO

O tratamento dos estádios avançados, estádios III/IV da classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) dos tumores da laringe tinha, no passado, como base a realização de laringectomia total (LT) e esvaziamento ganglionar cervical com possibilidade de radioterapia adjuvante¹. A perda consequente de função da laringe apresentava implicações importantes na qualidade de vida dos doentes, levando ao desenvolvimento de modalidades terapêuticas de “preservação de órgão”, que permitiram a doentes seleccionados um tratamento preservador da laringe, inicialmente em 1991 com o estudo da *Veterans Administration* e depois em 2003 com o estudo da *Radiation Therapy Oncology Group*¹. Estes estudos vieram demonstrar que o tratamento com quimioterapia (QT) de indução e radioterapia (RT) era sobreponível ao tratamento cirúrgico definitivo com LT e RT adjuvante em termos de sobrevida, permitindo à maioria (64%) dos doentes manter uma laringe funcionante². Apesar da evolução nos tratamentos preservadores de órgão, e de bons resultados oncológicos

consistentemente demonstrados nos protocolos de preservação de órgão³, a taxa de recorrência loco-regional tem-se mantido elevada com valores que podem chegar a 30%-66%⁴. Nestes doentes com recorrência ou persistência da doença oncológica o passo seguinte é a realização de LT de resgate (ou *salvage*)⁴. A LT de resgate tem tido por isto uma importância crescente com o número de procedimentos realizados a aumentar, existindo no entanto poucos estudos a incidir sobre estes doentes⁴.

O objetivo deste estudo é avaliar, de forma retrospectiva, os doentes com Carcinoma pavimentocelular (CPC) recorrente da laringe (pós-QRT ou RT isolada) submetidos a laringectomia *salvage*, e caracterizar a evolução da sua doença, a eficácia da laringectomia *salvage* e a sua segurança.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram analisados retrospectivamente os processos clínicos em suporte físico e eletrónico dos doentes com diagnóstico de CPC recorrente ou persistente da laringe, incluindo as localizações glótica, supraglótica ou transglótica, submetidos a LT de resgate tratados no Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (IPOLFG) entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2017, após estratégia de preservação de órgão.

Foram incluídos os doentes com tratamento cirúrgico por LT de resgate realizado no IPOLFG, podendo o tratamento primário de preservação de órgão ter sido realizado nesta ou em outras instituições. Os tratamentos primários incluídos foram QT e RT em combinação ou apenas RT definitiva. Foram excluídos os casos com diagnóstico histológico que não fosse de CPC bem como localização primária do tumor que não fosse exclusivamente laríngea. Foram também excluídos os doentes submetidos a tratamento não cirúrgico de preservação de órgão por recusa de tratamento cirúrgico, quando a indicação segundo as normas do NCCN era a cirurgia.

Foram recolhidos os dados demográficos e clínicos dos doentes e dados específicos da doença incluindo sexo, idade, localização do tumor primário, estadiamento clínico tumoral à altura do tratamento primário (pelo sistema TNM da 8ª edição do AJCC), tratamento primário, recorrência e tempo livre de recorrência e sobrevida.

Os doentes foram divididos em grupos para as principais variáveis em estudo. Para a localização do tumor primário foram classificados em tumor glótico quando a localização era apenas glótica, ou outra localização quando eram tumores supraglóticos ou transglóticos. Para a variável estadiamento da doença local primária foram agrupados tendo em conta o estadiamento de acordo com as regras do AJCC em tumores localmente precoces (T1/T2) ou tumores localmente moderadamente avançados (T3). Para a variável estadiamento da doença regional primária foram

agrupados também tendo em conta o estadiamento de acordo com as regras do AJCC em sem doença regional (N0) e com doença regional (N+).

Os principais resultados avaliados foram o tempo de sobrevida global médio, calculado em meses após o tratamento primário, o tempo livre de doença médio após tratamento primário, calculado em meses desde o tratamento primário até a recidiva da doença, sobrevida global aos 2 anos e aos 5 anos após tratamento inicial, a sobrevida específica aos 2 e 5 anos para estádios precoces (T1/T2) e moderadamente avançados (T3) da doença oncológica e a sobrevida específica aos 2 e 5 anos para doentes sem doença regional (N0) e com doença regional (N+). A análise estatística univariada foi realizada com os testes de T de Student e Mann Whitney. As estimativas e análises de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e a análise multivariada de sobrevida pelo método de regressão de Cox. A significância estatística foi considerada para valores de $P < 0,05$. A análise estatística foi realizada com *software* informático SPSS® versão 22.0 da IBM.

RESULTADOS

Entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2017 foram submetidos a laringectomia total de resgate, sessenta e três doentes, por recorrência de CPC na laringe após tratamento inicial de conservação de órgão. A população era constituída maioritariamente por homens (95,2% vs 4,8% de mulheres). A mediana da idade era de 57 anos, com a idade média $56,75 \pm 7,9$ anos. A localização mais frequente dos tumores na laringe eram tumores glóticos (71,4%), seguidos dos transglóticos (15,9%) e por fim os supraglóticos (12,7%). O estadiamento do tumor primário era de 54% em estágio precoce (T1/T2) e 46% moderadamente avançado (T3), e 69,8% não apresentavam doença regional (N0) enquanto 30,2% eram N+. O resumo das características dos doentes pode ser encontrado na tabela 1.

O tempo médio livre de doença após tratamento inicial foi de $16,2 \pm 1,4$ meses, o tempo médio desde o diagnóstico até à morte de $37,3 \pm 4,1$ e o tempo de sobrevida global médio foi de 68,2 meses. A análise univariada do tempo livre de doença revela que existe uma associação estatisticamente significativa ($P = 0,003$) para a variável localização do tumor primário, com um intervalo de tempo médio até à recorrência de 18,1 meses para os tumores glóticos e de 11,3 para o outro grupo de doentes. Para a variável estadiamento da doença local primária verificou-se um intervalo de tempo médio até à recorrência de 16,9 meses para os tumores localmente mais precoces (T1/T2) e de 15,3 meses para tumores localmente moderadamente avançados (T3), não se encontrando diferença estatisticamente significativa ($P = 0,599$). Para a variável estadiamento da doença regional primária verificou-se um intervalo de tempo médio até à recorrência de 17,5 meses para os doentes sem doença regional (N0) e de

TABELA 1

Dados clínicos e demográficos

N	63 (100%)
Mediana da idade no momento do diagnóstico (em anos)	57
Média da idade no momento do diagnóstico (em anos)	56,75 ($\pm 7,9$)
Sexo	
Feminino	3 (4,76%)
Masculino	60 (95,24%)
Localização	
Supraglótico	8 (12,7%)
Glótico	45 (71,4%)
Transglótico	10 (15,9%)
Estádio T	
T1/T2	34 (54%)
T3	29 (46%)
Estádio N	
N0	44 (69,8%)
N+	19 (30,2%)
Tempo médio desde diagnóstico inicial até recidiva (em meses)	16,2 ($\pm 1,4$)
Mediana do tempo desde diagnóstico inicial até recidiva (em meses)	13
Tempo médio desde diagnóstico inicial até morte (em meses)	37,3 ($\pm 4,1$)

TABELA 2

Análise de tempo livre de doença

Fator	Variável	N	Análise Univariada	
			Tempo médio até recorrência em meses	Valor P
Local.	Glótico	45	18,1	0,003
	Supra/transglótico	18	11,3	
Doença Local	T1/T2	34	16,9	0,599
	T3	29	15,3	
Doença Reg.	N0	44	17,5	0,165
	N+	19	13,2	

13,2 meses para doentes com doença regional (N+), não se encontrando diferença estatisticamente significativa ($P = 0,165$). O resumo da análise univariada do tempo livre de doença encontra-se na tabela 2.

A sobrevida global aos 2 anos após o tratamento inicial era de 81% e aos 5 anos de 62%, como é possível observar na figura 1. Por forma a identificar fatores específicos do doente e da doença foi realizada a análise estatística da sobrevida tendo em consideração a localização do tumor, e o estadiamento inicial da doença local e regional, que se encontra resumida na tabela 3. Tumores de localização apenas glótica tiveram uma sobrevida superior aos 2 e aos 5 anos comparativamente com tumores supraglóticos e transglóticos ($P = 0,022$), aos 2 anos 84,4% dos doentes com tumores glóticos estavam vivos comparativamente aos 61,1% dos doentes com tumores nas outras localizações, aos 5 anos estavam vivos 64,2% e 44,4% respetivamente, figura 2. Tumores em estádios localmente mais precoces (T1/T2) demonstraram uma sobrevida superior aos 2 e aos 5 anos comparativamente com tumores localmente mais avançados (T3) ($P < 0,01$), sendo a sobrevida aos 2 anos

FIGURA 1

Sobrevida global após tratamento inicial
(2 anos – linha vermelha; 5 anos – linha laranja)

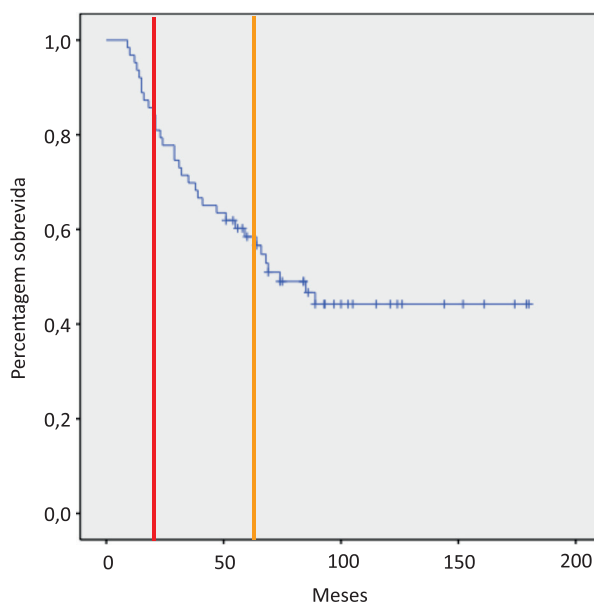
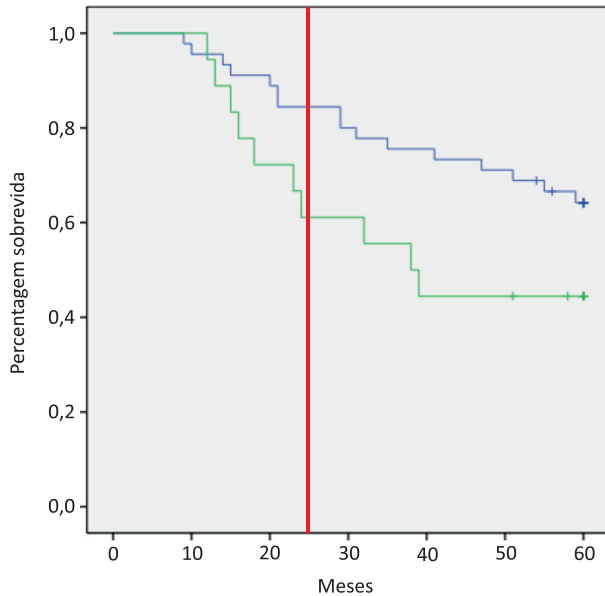
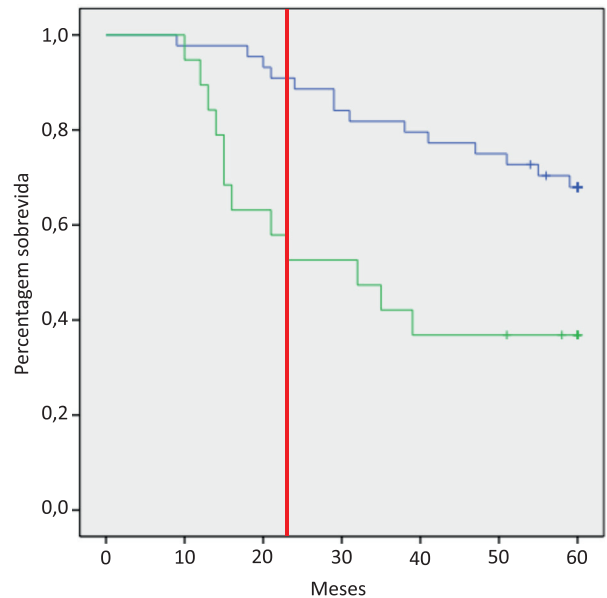


FIGURA 2

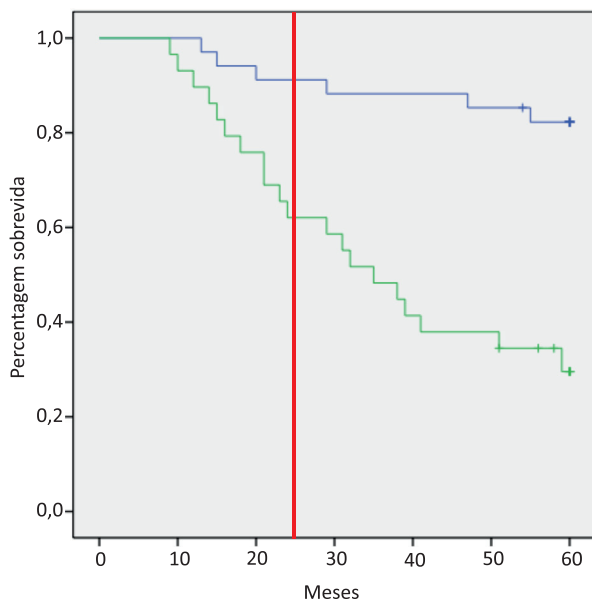
Sobrevida após tratamento inicial azul tumores glóticos, verde tumores não glóticos (2 anos – linha vermelha)

**FIGURA 4**

Sobrevida após tratamento inicial azul N0, verde N+ (2 anos – linha vermelha)

**FIGURA 3**

Sobrevida após tratamento inicial azul estádios iniciais (T1/T2), verde estádios moderadamente avançados (T3) (2 anos – linha vermelha)



para os estádios precoces (T1/T2) de 91,2% e para os avançados (T3) 62,1% e aos 5 anos de 82,2% e 34,5% respetivamente, como se verifica na figura 3. Tumores sem doença regional (N0) demonstraram uma sobrevida superior aos 2 e aos 5 anos comparativamente com tumores com doença local (N+) ($P < 0,01$), sendo a sobrevida aos 2 anos para os N0 de 88,6%, e para os N+ 52,6%, aos 5 anos de 70,4% e 36,8% respetivamente, como é possível visualizar na figura 4. Todos estas variáveis foram preditivas de menor sobrevida na análise univariada. Para a análise multivariada foram

combinadas as variáveis anteriormente analisadas e também a idade do doente no momento do diagnóstico da doença primária, tendo-se verificado que a localização do tumor primário, o estadiamento local e regional da doença primária e a idade do doente no momento do diagnóstico primário são fatores preditivos independentes para sobrevida. As análises univariada e multivariada dos fatores associados com a sobrevida podem-se também encontrar na tabela 3.

DISCUSSÃO

Este estudo apresenta uma visão global sobre os doentes submetidos a laringectomia total de resgate para doentes com CPC da laringe num centro oncológico português. As recorrências de CPC laríngeo apresentam, comparativamente com outras localizações na cabeça e pescoço, resultados oncológicos razoavelmente favoráveis⁵, em linha com as publicações internacionais. Os resultados deste estudo revelam uma sobrevida global aos 2 anos de 77,8% e aos 5 anos de 58,5%^{3,4,6,7}. Um acompanhamento regular e apertado dos doentes submetidos a tratamento preservador de órgão não cirúrgico (RT ou QRT) é fundamental⁶. A mediana do tempo entre o diagnóstico do tumor primário e a recorrência após tratamento primário por RT ou QRT foi de 13 meses, em linha com o descrito internacionalmente^{6,8}, no entanto, ocorreram esporadicamente recorrências tardias.

Os resultados do nosso estudo sugerem uma associação estatisticamente significativa entre a localização do tumor e o tempo livre de doença após tratamento primário, com doentes com um tumor de localização glótica a apresentar um tempo médio livre de doença superior comparativamente a doentes com tumores

TABELA 3

Análise de sobrevida

Fator	Variável	N	Análise Univariada			Análise Multivariada		
			Sobrevida 2 anos	Sobrevida 5 anos	Valor P	OR	IC	Valor P
Local.	Glótico	45	84,4%	64,2%	0,022	1,210	0,337-4,340	0,001
	Supra/trans	18	61,1%	44,4%				
Doença Local	T1/T2	34	91,2%	82,2%	<0,001	0,291	0,070-1,213	0,001
	T3	29	62,1%	34,5%				
Doença Reg.	N0	44	88,6%	70,4%	<0,001	0,283	0,074-1,078	0,001
	N+	19	52,6%	36,8%				
Idade	na.	63	na.	na.	na.	1,066	0,997-1,138	0,001

Abreviaturas: OR, Odds Ratio, IC, Intervalo de Confiança, na., não aplicável

supraglóticos e transglóticos. Relativamente às variáveis de estadiamento quer local, quer regional há uma tendência não estatisticamente significativa com o tempo livre de doença, sendo que tumores menos avançados e sem doença regional apresentam média de tempo livre de doença superior.

A literatura sobre possíveis fatores preditivos de mortalidade é limitada para doentes submetidos a laringectomia *salvage*⁹, no entanto as principais variáveis avaliadas no nosso estudo revelaram-se como fatores preditivos de mortalidade na análise univariada, e posteriormente no modelo multivariado de análise de sobrevida pelo método de regressão de Cox. Os resultados deste estudo sugerem que o estadiamento da doença, local e regional, e a localização do tumor estão associados ao tempo de sobrevida global, sendo que doentes com doença primária oncológica mais precoce, quer local (T1/T2) quer regional (N0) apresentam uma sobrevida global aos 2 e aos 5 anos superior a doentes com doença primária mais avançada quer local (T3) quer regional (N+). Também os doentes com um tumor de localização glótica apresentam uma sobrevida aos 2 e aos 5 anos superior comparativamente com doentes com tumores supraglóticos e transglóticos, encontrando-se em linha com estudos internacionais^{2,3,8,9}.

Apesar do desafio cirúrgico que representa devido às alterações fibróticas dos tecidos e ao maior risco de complicações pós-operatórias¹⁰, demonstra-se com este estudo não só que a laringectomia total parece ser um tratamento eficaz na recidiva de tumor da laringe pós estratégia não cirúrgica de preservação de órgão, mas também que a laringectomia total de resgate é um procedimento seguro quando realizado por equipas experientes.

Este estudo apresenta algumas limitações, nomeadamente os grupos de doentes apresentam diferenças no seu número de elementos, o que limita a força das conclusões a serem retiradas. Apesar de se tratar de um estudo retrospectivo e das reconhecidas limitações dos estudos retrospectivos, este estudo permite que se retirem algumas considerações sobretudo válidas para a abordagem aos doentes no que respeita ao

seu aconselhamento e prognóstico, proporcionando informação relevante sobre o contexto português.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo sugerem que doentes com doença primária oncológica mais precoce, quer local (T1/T2) quer regional (N0), que necessitem de ser submetidos a LT de resgate por recidiva pós-QRT/RT isolada, apresentam uma sobrevida global aos 2 e aos 5 anos superior a doentes com doença primária mais avançada quer local (T3) quer regional (N+). Os doentes com um tumor de localização glótica apresentam uma sobrevida aos 2 e aos 5 anos superior comparativamente com doentes com tumores supraglóticos e transglóticos, a localização do tumor parece também influenciar a recidiva estando os tumores de localização glótica associados a um tempo livre de doença superior. Verificou-se que os fatores localização, estadiamento local e regional e idade do doente podem ser considerados fatores preditivos de sobrevida do doente. Este estudo permite também demonstrar que a laringectomia total parece ser uma terapêutica eficaz na recidiva de tumor da laringe pós-QRT/RT isolada, no entanto doentes com falência do tratamento conservador de órgão em estádios mais avançados apresentam índices de sobrevida relativamente maus, o que deve condicionar um aconselhamento cuidadoso destes doentes acerca dos resultados esperados com um tratamento inicial não cirúrgico e da real possibilidade de cirurgia *salvage* em caso de recidiva.

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 o consentimento por escrito para o uso de fotografias dos pacientes neste artigo.

Financiamento

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

Referências bibliográficas

- 1 - Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, Hillman R. et al. Induction Chemotherapy plus Radiation Compared with Surgery plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med.* 1991 Jun 13;324(24):1685-90. doi: 10.1056/NEJM199106133242402.
- 2 - Sullivan CB, Ostedgaard KL, Al-Qurayshi Z, Pagedar NA. et al. Primary laryngectomy versus salvage laryngectomy: A comparison of outcomes in the chemoradiation era. *Laryngoscope.* 2019 Oct 25. doi: 10.1002/lary.28343.
- 3 - Mimica X, Hanson M, Patel SG, McGill M. et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. *Head Neck.* 2019 Nov;41(11):3906-3915. doi: 10.1002/hed.25925.
- 4 - Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO. et al. Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy – An evidence-based review. *Oral Oncol.* 2019 Jan;88:137-144. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.11.022.
- 5 - Hamoir M, Schmitz S, Suarez C, Strojan P. et al. The Current Role of Salvage Surgery in Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers (Basel).* 2018 Aug 10;10(8):267. doi: 10.3390/cancers10080267.
- 6 - Putten LVD, Bree RD, Kuik D, Rietveld D. et al. Salvage laryngectomy: Oncological and functional outcome. *Oral Oncol.* 2011 Apr;47(4):296-301. doi: 10.1016/j.oraloncology.2011.02.002.
- 7 - Li M, Lorenz RR, Khan MJ, Burkey BB. et al. Salvage Laryngectomy in Patients with Recurrent Laryngeal Cancer in the Setting of Nonoperative Treatment Failure. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Aug;149(2):245-51. doi: 10.1177/0194599813486257.
- 8 - Sandulache VC, Vandelaar LJ, Skinner HD, Cata J. et al. Salvage total laryngectomy after external-beam radiotherapy: A 20-year experience. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E1962-8. doi: 10.1002/hed.24355.
- 9 - Birkeland AC, Beesley L, Bellile E, Rosko AJ. et al. Predictors of survival after total laryngectomy for recurrent/persistent laryngeal squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2017 Dec;39(12):2512-2518. doi: 10.1002/hed.24918.
- 10 - Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J. et al. Surgical Salvage After Radiotherapy for Advanced Laryngopharyngeal Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1997 Apr;123(4):420-4. doi: 10.1001/archotol.1997.01900040056009.