

Atualização em Oncologia

Estratégias para Preservação de Laringe no Câncer Localmente Avançado da Laringe e da Hipofaringe



Dálvaro Oliveira de Castro Júnior¹, Ivan Marcelo Gonçalves Agra², Larissa Matos Almeida Moura¹, Alessandro Franciscon³.

RESUMO

O câncer de laringe (CL) representa 25% das neoplasias que acometem a região da cabeça e pescoço e aproximadamente 2% de todas as doenças malignas. O câncer da hipofaringe (CH) é menos comum que o CL, com o número de casos estimado em 25% do total de CL. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessas neoplasias são o tabagismo e o etilismo e o tipo histológico mais prevalente é o carcinoma escamocelular (CEC). A cirurgia, com ou sem radioterapia (RT), tem sido a estratégia de tratamento padrão do CL e do CH localmente avançado (estádios III e IV), porém, este procedimento implica no comprometimento da fala e na necessidade de traqueostomia definitiva, o que costuma interferir negativamente na qualidade de vida. Desta forma, abordagens terapêuticas que possibilitam a preservação da laringe têm sido pesquisadas, tendo como principal objetivo a manutenção de um órgão funcional, com preservação da fala, da deglutição e de uma via aérea pérvia. Os pacientes com tumores localmente avançados, candidatos à preservação do órgão, são submetidos a tratamentos baseados em RT, usualmente associada à quimioterapia (QT) ou imunoterapia (IT). No entanto, para pacientes criteriosamente selecionados, podem ser indicadas ressecções parciais da laringe ou hipofaringe. Esses pacientes, preferencialmente, devem ser conduzidos a instituições especializadas e avaliados, antes do tratamento definitivo, por uma equipe multidisciplinar com experiência no tratamento de câncer de cabeça e pescoço. A definição do melhor tratamento deve ser individualizada e personalizada, baseada na experiência de cada instituição.

PALAVRAS-CHAVE: câncer de laringe e hipofaringe, preservação de laringe, quimioterapia e radioterapia.

INTRODUÇÃO

O câncer de laringe (CL) representa 25% dos tumores malignos que acometem a região da cabeça e pescoço e aproximadamente 2% de todas as doenças malignas¹. Segundo dados do Globocan, 156.877 casos de CL são diagnosticados anualmente no mundo, com 83.376 mortes relacionadas à doença². De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA) são estimados 7.350 novos casos e 4.141 mortes por CL no Brasil em 2016³.

O câncer da hipofaringe (CH) é menos comum que o CL. O número de casos é estimado em 25% do total de CL¹. Tanto o Globocan quanto o INCA não fornecem dados específicos a respeito da incidência e mortalidade desta neoplasia^{2,3}.

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento dessas neoplasias são o tabagismo e o etilismo. O tipo histológico mais comum nesses órgãos é o carcinoma epidermóide ou escamocelular (CEC), representando 90% dos casos⁴.

O sítio da laringe mais comumente acometido é a glote, com aproximadamente dois terços dos casos, seguida pela região supraglótica, com um terço dos casos, e a região subglótica com menos de 1% dos casos. Na hipofaringe, o sítio mais acometido é o seio piriforme, com aproximadamente 80% dos casos¹.

Os tumores glóticos comumente apresentam-se com rouquidão e são mais frequentemente diagnosticados em um estágio inicial. No entanto, os pacientes com CL supraglótica e subglótica, bem como os portadores de CH, geralmente apresentam doença mais avançada, uma vez que os sintomas de odinofagia e disfagia são valorizados mais tardiamente pelo paciente e pelos médicos não especialistas. Além disso, os tumores destes sítios apresentam alta propensão para a extensão locoregional decorrente da sua rica drenagem linfática^{1,4}.

ANATOMIA

A laringe é um órgão complexo, situado na região anterior do pescoço, no nível das vértebras C3-C6, unindo a parte inferior da faringe à traqueia. Apresenta três principais funções, que são: fonação, auxílio à deglutição e respiração. Sua estrutura consiste em 09 cartilagens, ligamentos e músculos.

A laringe é dividida em três regiões anatômicas:

- Laringe supraglótica, que inclui epiglote, falsas-cordas, ventrículos, pregas ariepiglóticas e aritenoides.
- Glote, que inclui as cordas vocais verdadeiras, as comissuras anterior e posterior e os ventrículos de Morgagni.
- Subglote, que começa a 1cm abaixo das cordas vocais verdadeiras e se estende até a borda inferior da cartilagem cricoide ou primeiro anel traqueal.

A hipofaringe é limitada por dois planos transversais: um passando pelo osso hioide e o outro, pela borda inferior da cartilagem cricoide.

Com isso, a hipofaringe fica dividida em três regiões anatômicas:

- Área pós-cricóide (junção faringoesofageana), que se estende das cartilagens aritenoides e dobras conectivas à borda inferior da cartilagem cricoide.
- Seio piriforme, que se estende das pregas faringo-epiglóticas à extremidade superior do esôfago. Seu limite lateral é a cartilagem tireoide e o medial é a superfície da prega aritenopiglótica.
- Parede posterior da faringe, delimitada por plano que vai do assoalho da valécula a outro, ao nível das articulações cricoaritenóideas⁵.

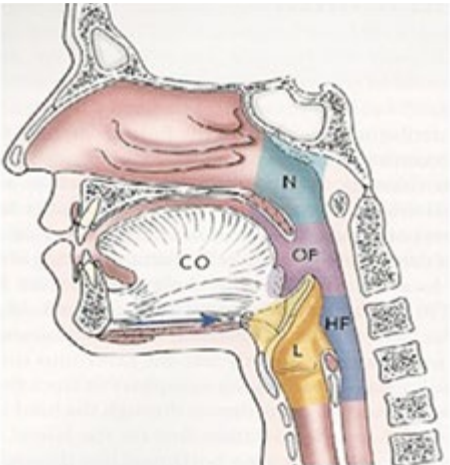


Figura 1 - CO: cavidade oral; N: nasofaringe; OF: orofaringe; L: laringe e HF: hipofaringe.

ESTADIAMENTO (AJCC 7ª EDIÇÃO – 2010)

Tumor primário (T) – Laringe supraglótica			
Tx	Tumor primário não avaliável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confinado ao local de origem com mobilidade normal de prega vocal		
T2	Invasão de estruturas adjacentes supraglóticas ou glóticas sem fixação da laringe		
T3	Fixação de prega vocal ou extensão para alguma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, espaço paraglótico, tecidos pré-epiglóticos e/ou erosão mínima da cartilagem tireoideana		
T4a	Invasão por meio da cartilagem tireoideana ou tecidos além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço, incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)		
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida		
Tumor primário (T) – Laringe glótica			
Tx	Tumor primário não avaliável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma in situ		
T1a	Tumor confinado a uma prega vocal com mobilidade normal		
T1b	Tumor confinado a ambas pregas vocais com mobilidade normal		
T2	Extensão supraglótica ou subglótica ou alteração da mobilidade de prega vocal		
T3	Tumor confinado a laringe com fixação de prega vocal ou invasão de espaço paraglótico e/ou erosão mínima da cartilagem tireoideana		
T4a	Invasão por meio da cartilagem tireoideana ou tecidos além da laringe (traqueia, tecidos moles do pescoço incluindo o músculo extrínseco da língua, tireoide, esôfago)		
T4b	Invasão de espaço paravertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida		
Tumor primário (T) – Hipofaringe			
Tx	Tumor primário não avaliável		
T0	Sem evidência de tumor primário		
Tis	Carcinoma in situ		
T1	Tumor confinado a hipofaringe e/ou < 2 cm		
T2	Tumor confinado a duas ou mais áreas da hipofaringe, ou extensão a local adjacente ou > 2 cm e ≤ 4 cm sem fixação de hemilaringe.		
T3	Tumor > 4 cm ou com fixação de hemilaringe ou com extensão ao esôfago		
T4a	Invasão de cartilagem cricoide ou tireoide, osso hioide, glândula tireoide, esôfago ou tecidos moles do compartimento central, incluindo os músculos pré-laringes e gordura subcutânea		
T4b	Invasão de fascia pré-vertebral, estruturas do mediastino ou envolvimento da carótida		
Envolvimento linfonodal clínico (N)*			
NX	Linfonodos regionais não avaliáveis		
N0	Sem evidência de metástase linfonodal		
N1	Metástase linfonodal única ipsilateral ≤ 3 cm		
N2a	Metástase linfonodal única > 3 cm em sua maior dimensão, porém ≤ 6 cm		
N2b	Metástases linfonodais múltiplas ipsilaterais, ≤ 6 cm		
N2c	Metástase linfonodal bilateral ou contralateral, ≤ 6 cm		
N3	Metástase linfonodal > 6 cm em sua maior dimensão		
Metástase à distância (M)			
M0	Sem evidência de metástase à distância		
M1	Metástase à distância		
Estádio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
IVB	Qualquer T	N3	M0
IVC	T4b	Qualquer N	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

VISÃO GERAL DO MANEJO

Todos os pacientes com CL e CH localmente avançados (estádios III e IV) devem ser avaliados, antes do tratamento definitivo, por uma equipe multidisciplinar com experiência no tratamento de câncer de cabeça e pescoço, com o objetivo de estabelecer a melhor estratégia terapêutica para cada caso e apresentar ao paciente e aos seus familiares as opções de tratamento e seus potenciais benefícios e riscos.

Esta equipe multidisciplinar é composta por cirurgião de cabeça e pescoço, radioterapeuta, oncologista clínico, otorrinolaringologista, odontologista, nutricionista, fonoaudiologia, fisioterapia, psicólogo, enfermeira e assistente social. A avaliação deste time tem o objetivo de otimizar o manejo destes pacientes, resultando em melhora da qualidade de vida e da sobrevida destes indivíduos⁶.

A escolha da estratégia do tratamento dependerá da localização e extensão do tumor, das características do paciente (idade, performance status, comorbidades e suporte familiar), da experiência e “expertise” da equipe médica, da infraestrutura da instituição e da disponibilidade de serviços de reabilitação⁷.

Devem ser discutidas as sequelas e morbidades relacionadas à cirurgia, bem como a toxicidade e sequelas do tratamento não cirúrgico. A seleção dos pacientes deve considerar também a capacidade do indivíduo de participar ativamente na reabilitação da fala e da deglutição, sendo fundamental a sua compreensão da complexidade e tempo prolongado para restabelecimento do seu status funcional, assim como o entendimento da necessidade de participação de outros profissionais como fonoaudiólogos e fisioterapeutas⁸.

A cirurgia associada ou não à radioterapia (RT) pós-operatória tem sido a estratégia de tratamento padrão do CL e do CH localmente avançado. Não obstante, este procedimento implica frequentemente na ressecção radical da laringe (laringectomia total ou faringolaringectomia), resultando no comprometimento da fala e na necessidade de traqueostomia definitiva. Por isso, abordagens terapêuticas com a intenção de preservar a função da laringe podem ser oferecidas como uma opção terapêutica para esses pacientes. A preservação da laringe (PL) em tumores avançados pode ser obtida com tratamento baseado em RT, usualmente associada à quimioterapia (QT) ou imunoterapia (IT). No entanto, para pacientes criteriosamente selecionados, podem ser indicadas ressecções parciais da laringe ou hipofaringe.

A preservação funcional da laringe, com manutenção da fala, da deglutição e da via aérea pérvia, é o objetivo principal de qualquer tratamento de preservação deste órgão. Preservar a anatomia da laringe sem a manutenção das suas funções não pode ser considerado um sucesso dessa abordagem terapêutica⁹.

TERAPIA COMBINADA

Para a maioria dos pacientes com câncer localmente avançado de laringe ou hipofaringe, potencialmente operáveis e bom *performance status*, abordagens de preservação de órgão usando combinações de radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) podem ser oferecidas como alternativas terapêuticas à laringectomia total (LT), seguida por RT pós-operatória.

As alternativas terapêuticas disponíveis incluem a quimioterapia de indução (QTI) seguida por RT, a radioquimioterapia concomitante (RTQTC), em que a QT é administrada durante o período da RT, a terapia sequencial com QTI seguida por RTQTC e radioimunoterapia (RIT), quando o anticorpo monoclonal Cetuximabe é administrado durante o período da RT. A RT isolada também pode ser considerada uma estratégia de preservação de órgão para aqueles que não podem tolerar RTQTC, QTI seguida por RT ou mesmo RIT^{9,10}.

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO SEGUIDA POR RADIOTERAPIA

A relação entre a sensibilidade do CEC de cabeça e pescoço à QT e a subsequente resposta à RT foi notada há aproximadamente três décadas. Num estudo que incluiu 57 pacientes com 60 tumores, 42 tumores (98%), que demonstraram pelo menos uma resposta parcial (RP) à quimioterapia baseada em cisplatina, responderam à RT. Em contraste, dos 18 tumores que não responderam à quimioterapia, apenas um respondeu posteriormente à radioterapia (6%)¹¹.

A viabilidade de preservação de órgãos funcionais utilizando a QTI, seguida por RT, foi estabelecida após a publicação do estudo do Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group (VALCSG), no qual 332 pacientes com CEC de laringe (estádio III ou IV) foram aleatorizados para receber 3 ciclos de QTI com Cisplatina e Fluorouracil (CF), seguido por RT definitiva ou cirurgia (laringectomia total), seguida por RT pós-operatória. Pacientes que não obtiveram pelo menos uma RP (redução de 50%) ou aqueles com qualquer evidência de progressão da doença durante

o tratamento de indução foram tratados com cirurgia e RT pós-operatória.

Num seguimento mediano de 33 meses, a taxa de sobrevida global em 2 anos foi igual em ambos os grupos de tratamento (68%) e a taxa de PL foi de 64% nos pacientes tratados com QTI seguida por RT. Uma publicação subsequente mostrou que as taxas de sobrevida em 3 anos foram de 53 e 56% para a QTI seguida por RT e cirurgia seguida por RT, respectivamente¹².

Resultados semelhantes foram observados no estudo European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 24891, em que 194 pacientes com CEC de hipofaringe (estádios II a IV) foram randomizados para receber QTI com 3 ciclos de CF seguida por RT definitiva ou cirurgia (laringectomia total com faringectomia parcial), seguido por RT pós-operatória. Os pacientes que não conseguiram alcançar uma resposta completa à quimioterapia de indução foram submetidos à cirurgia de resgate e RT pós-operatória¹³.

Em um acompanhamento mediano de 10,5 anos, não houve diferenças significativas nos desfechos. As taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) para a QTI seguida por RT e para cirurgia seguida por RT foram 10,8% e 8,5%, respectivamente. As taxas de sobrevida global (SG) foram de 13,1% e 13,8%, respectivamente. No braço QTI seguida por RT, as taxas de PL em 5 e 10 anos foram de 21,9% e 8,7%, respectivamente. Em outras palavras, 59,5% e 62,5% dos pacientes vivos em 5 e 10 anos mantiveram uma laringe normal, respectivamente¹⁴.

Baseado nesses estudos, podemos afirmar que a QTI com esquema CF seguida por RT definitiva, nos bons respondedores, é uma estratégia válida para PL, sem comprometer a SG, quando comparado com o tratamento padrão baseado em cirurgia.

Após a demonstração do benefício com a QTI com CF seguida por RT definitiva, os ensaios clínicos subsequentes avaliaram a RTQTC, a QTI (com associação de Docetaxel ao esquema CF) seguida por radioterapia definitiva e a QTI seguida por RTQTC.

RADIOQUIMIOTERAPIA CONCOMITANTE (RTQTC)

O tratamento de RTQTC consiste na administração de quimioterapia sistêmica no período da radioterapia definitiva. A quimioterapia é utilizada com o intuito de potencializar os efeitos da radioterapia nas células tumorais (radiossensibilização).

O estudo Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 91-11 incluiu 547 pacientes com CEC localmente avan-

çado de laringe glótica ou supraglótica (estádio III ou IV, T2-T4 e N0-N3), que foram randomizados para três grupos. No primeiro, os indivíduos foram submetidos à QTI com esquema CF seguida por RT. Os que apresentassem resposta inferior a 50% eram submetidos à cirurgia seguida de radioterapia. No segundo grupo, o tratamento consistia em QT (Cisplatina 100mg/m² no D1, D22 e D43) concomitante à RT. No terceiro grupo, os pacientes foram submetidos à RT isolada.

A taxa de PL em 2 anos foi significativamente maior no grupo que recebeu o tratamento concomitante (88%), quando comparado com QTI seguida por RT (75%) e RT isolada (70%). A taxa de controle locorregional também foi significativamente maior no grupo do tratamento concomitante (78% x 61% x 56%, respectivamente). Não houve diferença na SG entre os 3 braços. A toxicidade foi significativamente mais elevada nos grupos que receberam quimioterapia (82% x 81% x 61%)¹⁵. Após seguimento mediano de 10 anos, as taxas de PL e controle locorregional mantiveram-se significativamente maiores no braço do tratamento concomitante e, mais uma vez, não houve diferença na SG entre os 3 grupos¹⁶.

O estudo MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer Collaborative Group) reforçou o papel da RTQTC no tratamento do câncer de cabeça e pescoço localmente avançado. Nesta meta-análise foram avaliados 16.485 pacientes provenientes de 87 estudos realizados entre 1965 e 2000.

A análise dos dados individuais de pacientes com CEC de cabeça e pescoço (cavidade oral, orofaringe, laringe e hipofaringe) mostrou que a adição de QT ao tratamento locorregional conferiu redução no risco de recidiva e de morte, porém este ganho ficou restrito aos pacientes que receberam QT concomitante à RT¹⁷.

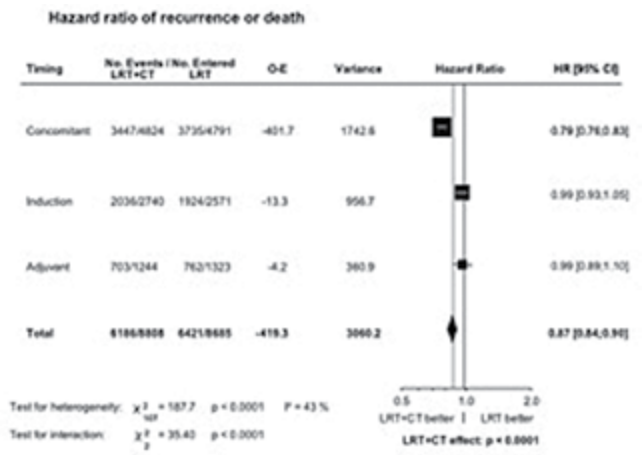


Figura 2 - Adaptada de Pignon et al. Radiotherapy and Oncology 92 (2009) 4-14

Na análise dos dados individuais dos 3.216 pacientes com câncer de laringe, a realização de RTQTC resultou numa redução significativa no risco de recidiva local e de morte. Na avaliação dos dados individuais dos 2.767 portadores de câncer de hipofaringe, a RTQTC também foi associada a uma redução no risco de recidiva local e de morte, porém esta diferença não atingiu a significância estatística¹⁸.

Hazard Ratios para Sobrevida Livre de Eventos					
	HR (IC 95%)	Quimioterapia			p
		Adjuvante	Indução	Concomitante	
Laringe	HR (IC 95%)	1,06 (0,85 - 1,32) - 1%	1,13 (0,92 - 1,38) - 1,4%	0,78 (0,70 - 0,87) + 5,4%	0,002
Hipofaringe	HR (IC 95%)	0,97 (0,75 - 1,25) + 0,5%	0,94 (0,81 - 1,09) + 3,3%	0,83 (0,73 - 0,93) + 3,2%	0,31

Hazard Ratios para Sobrevida Global					
	HR (IC 95%)	Quimioterapia			p
		Adjuvante	Indução	Concomitante	
Laringe	HR (IC 95%)	1,05 (0,83 - 1,33) + 0,1%	1,00 (0,81 - 1,23) + 3,8%	0,80 (0,71 - 0,9) + 5,4%	0,05
Hipofaringe	HR (IC 95%)	1,06 (0,82 - 1,38) - 2,3%	0,88 (0,75 - 1,02) + 5,3%	0,85 (0,75 - 0,96) + 4%	0,31

Figura 3 - Adaptada de Blanchard et al. Radiotherapy and Oncology 100 (2009) 4-14

Os estudos RTOG 91-11 e MACH-NC permitem concluir que a RTQTC é uma opção superior à QTI, baseada em CF seguida por RT, na obtenção de controle locorregional e preservação de laringe. A quimioterapia a ser oferecida deve ser idealmente Cisplatina 100mg/m² no D1, D22 e D43.

QUIMIOTERAPIA DE INDUÇÃO SEGUIDA POR QUIMIORRADIOTERAPIA

A utilização de QTI parece melhorar o controle sistêmico do CEC de cabeça e pescoço, enquanto que o principal benefício terapêutico da RTQTC é melhorar o controle locorregional da doença¹⁹. Portanto, foi postulado que a combinação de QTI, seguida por RTQTC, poderia resultar numa melhora adicional nas taxas de sobrevida e de preservação de órgãos, em comparação com essas mesmas estratégias utilizadas isoladamente.

No estudo de fase III GORTEC 2000-01, 213 portadores de CEC de laringe ou hipofaringe (estádio III ou IV), com indicação de laringectomia total, foram aleatorizados para receber 3 ciclos de QTI com esquema DCF (Docetaxel, Cisplatina e Fluorouracil - 110 pacientes) ou CF (Cisplatina e Fluorouracil - 103 pa-

cientes), seguidos por RTQTC ou RT isolada nos bons respondedores. Os pacientes que não responderam à quimioterapia (redução < 50%) foram submetidos à laringectomia total, seguida de RT. O desfecho primário foi a taxa de PL em 3 anos.

Depois da QIT, a taxa de resposta global foi de 80% e 59,2% nos grupos de DCF e CF, respectivamente (P = 0,002). A taxa de PL em 3 anos foi de 70,3% no grupo DCF e 57,5% no grupo CF (P = 0,03). A SG em 3 anos foi de 60% em ambos os grupos. A sobrevida livre de doença foi de 58% e 44% no DCF e CF, respectivamente (p = 0,11). As taxas de falhas locais e regionais foram de 18,6% x 23,7% e 14,7% x 20,2% nos grupos DCF e CF, respectivamente. A laringectomia total de resgate foi realizada em 13 e 12 pacientes nos grupos DCF e CF, respectivamente (p = 0,51).

No grupo DCF, os pacientes experimentaram mais alopecia grau 2 (19,4% x 2%), mais neutropenia de grau 4 (31,5% x 17,6%) e mais neutropenia febril (10,9% x 5,8%). Os doentes tratados com CF experimentaram mais mucosite graus 3 e 4 (7,8% x 4,6%), mais plaquetopenia graus 3 e 4 (7,8% versus 1,8%) e elevação da creatinina grau 4 (2% x 0%). A toxicidade laríngea tardia grau 4 ocorreu em 6,2% e 13,6% dos pacientes nos grupos DCF e CF, respectivamente. Outras toxicidades foram semelhantes em ambos os grupos. Durante a QTI, 3 pacientes morreram no grupo DCF, enquanto que 2 faleceram no grupo CF. No grupo DCF, 62,7% dos pacientes receberam tratamento completo, sem atraso ou redução da dose, e somente 32% dos pacientes no grupo CF (p < 0.001)²⁰.

O estudo de fase III TAX 324 randomizou 501 pacientes de CEC de cabeça e pescoço localmente avançado para QTI com DCF ou CF, seguida por RTQTC (Carboplatina AUC 1,5 semanalmente), sendo que 166 desses pacientes tinham CEC de laringe ou hipofaringe, estágio III ou IV²¹. Uma análise deste subgrupo foi publicada em 2009, envolvendo 90 pacientes no grupo DCF e 76 pacientes no grupo CF. Os grupos de tratamento foram semelhantes em relação à idade, desempenho status e potencial de ressecabilidade do tumor. A sobrevida estimada em 3 anos foi de 57% e de 40% nos grupos DCF e CF (p= 0,24), respectivamente. Não houve diferença significativa nas taxas de falha locorregional (32% x 38%) e à distância (6% x 7%) entre os 2 braços.

No grupo de pacientes considerados operáveis, a estimativa de sobrevida livre de laringectomia em 3 anos foi de 52% no grupo DCF e 32% no grupo CF

(p= 0,03), levando a uma melhora absoluta de 20% em favor da QTI com DCF em 3 anos²².

O estudo de fase II Tremplin incluiu 153 pacientes com CEC de laringe e hipofaringe (estádio III ou IV), candidatos à laringectomia total. Todos os pacientes receberam inicialmente 3 ciclos de DCF. Os não respondedores (resposta <50%) foram submetidos à cirurgia seguida por RT. Todos os outros foram randomizados para RTQTC baseada em Cisplatina 100mg/m² D1, D22 e D43 (Grupo A) ou RTI concomitante com Cetuximabe 400mg/m² na primeira semana, seguidos por 250mg/m²/semana (Grupo B).

A toxicidade foi bastante elevada. Apenas 74% dos pacientes receberam todos os 3 ciclos de QTI. Destes, somente 43% conseguiram concluir a RTQTC com Cisplatina, enquanto que 71% terminaram a RTI com Cetuximabe.

Na análise realizada aos 3 meses, a PL foi obtida em 95% dos pacientes do grupo A e 93% no grupo B (p: 0,63). A PL funcional, 18 meses após o tratamento, foi de 87% no grupo A e 82% no grupo B (p: 0,41). Ocorreu maior chance de recidiva locorregional no grupo B, porém não houve diferença significativa na recidiva à distância entre os 2 grupos. Após um seguimento mediano de 36 meses, não houve diferença significativa na SG entre os 2 braços (75% e 73%, respectivamente). Embora as taxas de PL e SG nos 2 braços do estudo tenham sido elevadas, elas refletem apenas os desfechos dos pacientes que obtiveram resposta à QTI e foram randomizados para RT com Cisplatina ou Cetuximabe. Os desfechos de todos os 153 pacientes não foram relatados. A conclusão dos autores foi que a QTI, baseada em DCF, seguida por RTQTC com Cisplatina ou RTI com Cetuximabe, é uma estratégia viável para PL, porém apresenta substancial toxicidade global²³.

Os estudos de fase III DeCIDE e PARADIGM, que compararam QTI seguida por RTQTC com RTQTC, foram apresentados no congresso da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) em 2012. Esses ensaios clínicos não demonstraram diferenças significativas nas taxas de SLD e SG entre as duas abordagens. Ambos os estudos tiveram problemas estatísticos, uma vez que recrutaram pacientes lentamente, tiveram uma amostra muito menor que o previsto inicialmente e foram fechados precocemente^{24,25}.

Baseado nos estudos GORTEC 2000-01 e TAX 324, podemos afirmar que a QTI com esquema DCF,

seguida por RTQTC, melhorou as taxas de PL quando comparada à QTI com esquema CF, seguida por RTQTC. Todavia, não conferiu aumento na sobrevida livre de doença nem na sobrevida global. Como a QTI com esquema DCF, seguida por RT ou RTQTC, não foi adequadamente comparada com RTQTC, utilizando Cisplatina em alta dose, não é possível estabelecer esta abordagem como o tratamento padrão para PL nestes pacientes.

RADIOIMUNOTERAPIA

A radioimunoterapia (RIT) consiste na administração de radioterapia e de Cetuximabe, na dose de 400mg/m² na semana que antecede o começo da radioterapia, seguidos por 250mg/m²/semana durante todo o período da irradiação. O Cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 anti-EGFR (receptor do fator de crescimento epidérmico), que, ao ligar-se ao domínio extracelular deste receptor, potencializa o efeito da radioterapia.

Bonner e colaboradores randomizaram, em um estudo de fase III, 424 pacientes portadores CEC localmente avançado de orofaringe, laringe e hipofaringe para radioterapia exclusiva ou radioterapia com Cetuximabe.

Após seguimento mediano de 54 meses, foi observada uma melhora significativa no controle locorregional (24,4 x 14,9 meses) e na SG (49,0 x 29,3 meses), favorecendo o braço da RIT. Com a exceção de erupção acneiforme e de reações infusionais, a toxicidade graus 3 e 4, incluindo a mucosite, não diferiu significativamente entre os dois grupos²⁶.

A RIT não foi testada contra a RTQTC nem contra a QTI seguida por RT e, por isso, não pode ser considerada como um tratamento padrão do CL ou do CH localmente avançado. Não obstante, a RIT pode constituir-se numa alternativa terapêutica para os pacientes com performance status ruim ou com contraindicação formal para o uso da Cisplatina.

QUAIS PACIENTES SÃO CANDIDATOS À PRESERVAÇÃO DE LARINGE COM TRATAMENTO BASEADO EM RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA?

A utilização de estratégias não cirúrgicas, com intenção de preservar a laringe, em pacientes portadores de CEC localmente avançado de laringe ou hipofaringe, deve ser encorajada. Entretanto, a seleção criteriosa dos melhores candidatos é a pedra angular

para obtenção do melhor resultado almejado: cura e controle locorregional da doença associado à preservação das funções da laringe.

Embora a combinação de RT e QT torne possível a PL em pacientes com câncer localmente avançado da laringe e hipofaringe, ela não forneceu um ganho na sobrevida global em relação à laringectomia total^{12,14,16}.

Pelo menos, 3 estudos observacionais retrospectivos mostraram uma redução na sobrevida do CL atribuída ao manejo não cirúrgico desta neoplasia. Isto se deveu provavelmente ao fato de que, fora de um protocolo de pesquisa, a seleção dos pacientes para estratégias não cirúrgicas para PL e o seguimento clínico após o tratamento não foram realizados adequadamente. Desta forma, alguns pacientes que deveriam ter sido idealmente submetidos à cirurgia foram tratados com RT e QT e muitos pacientes com recidivas locorregionais tiveram detecção tardia, não permitindo o resgate cirúrgico na maioria dos casos^{27,28,29}.

A compreensão da melhor maneira para aplicar as abordagens não cirúrgicas é, portanto, de extrema importância. Embora todos os estudos citados previamente tivessem investigado a PL, é difícil estabelecer diretrizes para a definição da melhor abordagem a ser adotada, devido às suas diferenças metodológicas entre os ensaios clínicos. Alguns incluíram apenas portadores de CEC de laringe ou de hipofaringe, enquanto outros incluíram ambos. O estadiamento também variou nos diversos estudos (somente T3, T3-T4 ou T2-T4). A identificação de bons respondedores também variou nos critérios de taxa de resposta tumoral (50%, 80% e 100%). Além disso, os desfechos primários e secundários também diferiram entre os ensaios. Finalmente, a definição de preservação da laringe variou desde preservação apenas anatômica do órgão até laringe funcional sem evidência de recidiva, traqueostomia e necessidade de alimentação por sonda enteral ou gastrostomia³⁰.

Todos estes diferentes critérios de elegibilidade e situações clínicas levam a uma aplicação inconsistente do conceito de LP, tornando a análise e a discussão deste tema bastante desafiadoras.

Alguns autores fizeram recomendações sobre o conceito de PL, a fim de aperfeiçoar a seleção de pacientes e facilitar futuras comparações entre os estudos clínicos. Recomendaram a inclusão de portadores com CEC de laringe ou hipofaringe (T2 ou T3), que não sejam candidatos para laringectomia parcial, e a exclusão de pacientes com disfunção laringea ou idade > 70 anos. Es-

tes pacientes deveriam ser estratificados pelo subsítio do tumor primário (glótico, supraglótico ou hipofaringe) e status linfonodal (N0 e N1 x N2 e N3). Também foi recomendada a criação de um novo desfecho, chamado sobrevida livre de disfunção laringoesofageana, que incorpora eventos, tais como recidiva local, morte, laringectomia parcial ou total, traqueostomia e necessidade de sonda enteral ou gastrostomia após 2 anos³¹.

Os indivíduos que falham ao esquema de preservação de laringe podem experimentar a toxicidade do tratamento sem receber seu benefício. Para evitar isso, Sherman et. al. desenvolveram um escore chamado TALK. Trata-se de um modelo prognóstico simples, capaz de prever as taxas de sucesso da terapia de PL. É baseado em 4 variáveis: Estádio T (T4), Albumina sérica (< 4g/dl), ingestão de álcool (≥ 6 latas de cerveja/dia ou equivalente) Karnofsky Performance Status (< 80%). O modelo somou um ponto para cada covariável de mau-prognóstico presente. As taxas de preservação da laringe em 3 anos foram 65%, 41% e 6% para escore 0, 1-2 e 3-4, respectivamente, com p < 0,0001³².

Os melhores candidatos ao tratamento baseado em RT e QT com a intenção de preservar as funções da laringe, em carcinomas avançados de laringe ou hipofaringe, são os que seguem:

1. Estádio T3 e T4 com infiltração mínima de cartilagem.
2. Performance status (Zubrod) 0 ou 1, com função renal adequada e idade < 70 anos.
3. Possibilidade de seguimento adequado do paciente.
4. Possibilidade de efetivo tratamento multidisciplinar (odontologia, fonoaudiologia, fisioterapia).

Consideramos como candidatos menos indicados ou inapropriados para a seleção aqueles que preenchem um dos critérios abaixo:

1. T4 com volume tumoral significativo e grossa infiltração de cartilagens e partes moles.
2. Pacientes traqueostomizados.
3. Pacientes sem possibilidade de seguimento clínico adequado.
4. Impossibilidade de tratamento multidisciplinar adequado.

TRATAMENTO CIRÚRGICO COM PRESERVAÇÃO FUNCIONAL DA LARINGE

O tratamento cirúrgico é uma das opções terapêuticas para a preservação da laringe funcional em pa-

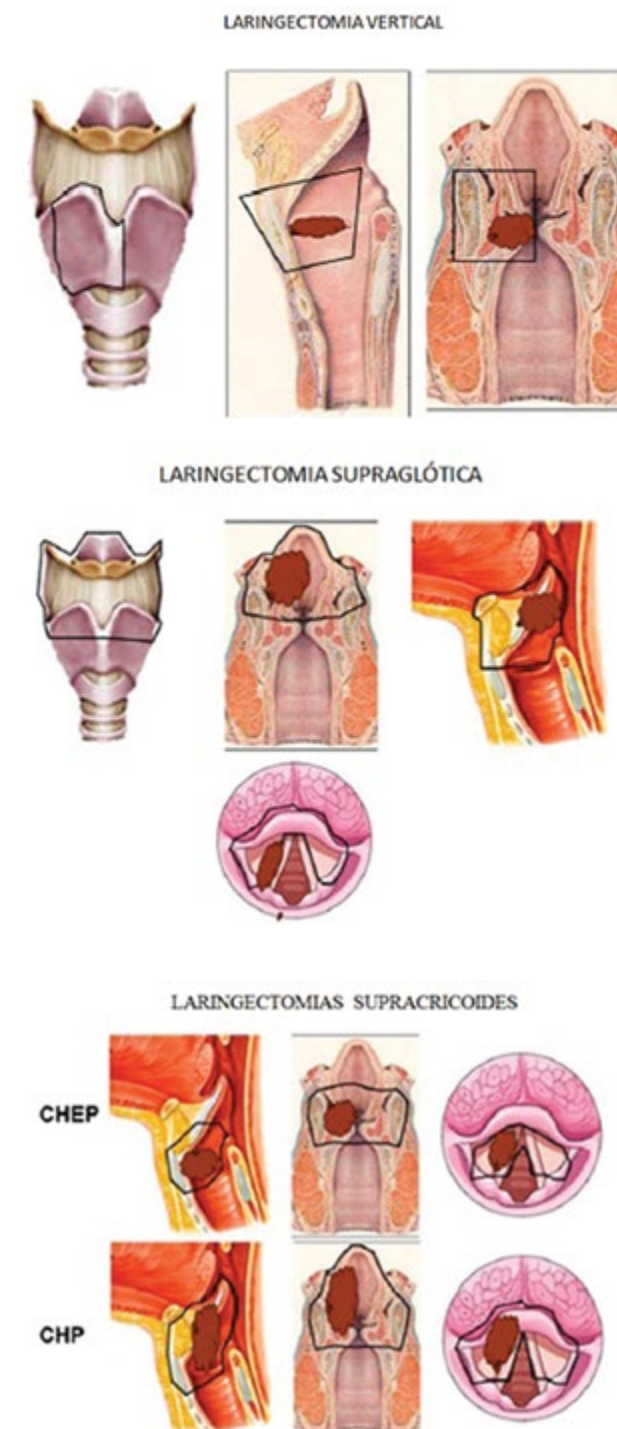
cientes portadores de tumores avançados de laringe e hipofaringe. A avaliação criteriosa por parte do cirurgião de cabeça e pescoço, que inclui a realização da videolaringoscopia diagnóstica e da laringoscopia para estadiamento, é de fundamental importância para selecionar candidatos a cirurgias preservadoras de função da laringe. Exames de imagem seccionais, como tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética, também são indispensáveis para a decisão terapêutica.

Pacientes com estágio clínico III e IV podem ser portadores de tumores estádios T1 e T2, associados a estádios N1 a N3. Para esses pacientes, temos a possibilidade de realizar laringectomias parciais verticais ou horizontais como opção terapêutica que preserva as funções da laringe. Os resultados funcionais e oncológicos das cirurgias para pacientes portadores de CEC de laringe e hipofaringe, estádios T1 e T2, são similares ou superiores aos alcançados com o tratamento baseado em radioterapia³³.

Pacientes portadores de tumores estádios T3 e T4, que permanecem com integridade de função do complexo cricoaritenóideo e sem sinais de extensão subglótica significativa (> 1cm em comissura anterior e > 5mm em comissura posterior), podem ser candidatos a cirurgias parciais da laringe. Para os pacientes com estágio T3, a cirurgia indicada é uma laringectomia supracricóide com cricohioideopiglotopexia (CHEP) ou com cricohioideopexia (CHP). Usualmente, a CHEP é indicada para tumores glóticos e a CHP para tumores supraglóticos. Pacientes criteriosamente selecionados, portadores de tumores estágio T4, com mínima invasão da cartilagem tireóide, também podem ser selecionados para esse tipo de cirurgia que preserva as funções da laringe³³.

A indicação das laringectomias parciais exige experiência por parte do cirurgião de cabeça e pescoço, assim como a disponibilidade na instituição de serviço de fonoaudiologia com experiência na reabilitação desses pacientes. O tempo para reabilitar a deglutição desses pacientes pode superar 30 dias. Reabilitar a voz pode exigir treinamento fonoaudiológico superior a 3 meses. Entretanto, com cirurgiões e fonoaudiólogos treinados, e com pacientes bem selecionados, os resultados funcionais dessas cirurgias são muito bons, com pacientes plenamente reabilitados³³.

Abaixo podemos ver a representação esquemática das principais técnicas de laringectomias parciais que preservam as funções da laringe.



Figuras 4, 5 e 6 - Modificada de Rodrigo JP et. al. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. Act Otorrinolaringol Esp 2011; 62 (3): 231

CONCLUSÃO

Pacientes portadores de tumores localmente avançados de laringe e hipofaringe (estádios III e IV), preferencialmente, devem ser avaliados e conduzidos a instituições especializadas no tratamento do câncer. A definição do melhor tratamento deve ser individualizada e personalizada, baseada na experiência de cada instituição. Preservar a função da laringe é um dos objetivos do tratamento. As opções disponíveis para PL vão desde as laringectomias e faringectomias parciais até as abordagens baseadas em RT e QT. A escolha do melhor tratamento passa pela seleção criteriosa dos pacientes, associada a uma discussão multidisciplinar que embase a melhor opção terapêutica. A RTQTC é atualmente considerada o tratamento padrão quando a laringectomia parcial não estiver indicada ou o paciente não aceitar a cirurgia. Em pacientes selecionados, pode ser utilizada a estratégia com QTI, seguida por RT.

REFERÊNCIAS

- 1) Carcinoma epidermóide da cabeça e pescoço. Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(4): 361-76.
- 2) http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
- 3) <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tipos-decancer/site/home/laringe>.
- 4) Cardesa A, Gale N, Nadal A, et. Squamous cell carcinoma. In: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editors. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Lyon: IARC Press; 2005, p. 118-121.
- 5) Moore, Keith L. Anatomia Orientada para a Prática Clínica. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.
- 6) Kelly SL, Jackson JE, Hickey BE, et al. Multidisciplinary clinic care improves adherence to best practice in head and neck cancer. Am J Otolaryngol 2013; 34:57.
- 7) Wuthrick EJ, Zhang Q, Machtay M, et al. Institutional clinical trial accrual volume and survival of patients with head and neck cancer. J Clin Oncol 2015; 33:156.
- 8) Wheless SA, McKinney KA, Zanation AM. A prospective study of the clinical impact of a multidisciplinary head and neck tumor board. Otolaryngol Head Neck Surg 2010; 143:650.
- 9) American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 2006; 24:3693.
- 10) Vokes EE. Competing roads to larynx preservation. J Clin Oncol 2013; 31:833.
- 11) Ensley JF, Jacobs JR, Weaver A et al. Correlation between response to cisplatin-combination chemotherapy and subsequent radiotherapy in previously untreated patients with advanced squamous cell cancers of the head and neck. Cancer 1984; 54:811.
- 12) 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; 324:1685.
- 13) Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 1996; 88:890.
- 14) Lefebvre JL, Andry G, Chevalier D, et al. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. Ann Oncol 2012; 23:2708.
- 15) Forastiere AA, Goepfert H, Maor M et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003; 349:2091.
- 16) Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J Clin Oncol 2013; 31:845.
- 17) Pignon JP, Le Maître A, Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17346 patients. Radiotherapy and Oncology 2009; 92:4.
- 18) Blanchard P, Baujat B, Holostenco V. Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. Radiotherapy and Oncology 2011; 100:33.
- 19) Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al: Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: A 9-year, 337-patient, multi-institutional experience. Ann Oncol 2004, 15:1179.
- 20) Pointreau Y, Garaud P, Chapet S et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst 2009; 101:498.
- 21) Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007; 357:1705.
- 22) Posner MR, Norris CM, Wirth LJ et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: Survival, surgery, and organ preservation. Ann Oncol 2009; 20:921.
- 23) Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMP-LIN Randomized Phase II Study. J Clin Oncol 2013; 31:853.
- 24) Cohen EE, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). Proc Am Soc Clin Oncol 2012; 30 (suppl): abstr 5500.
- 25) Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation (sequential chemoradiation) versus concurrent chemoradiation alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): A randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:257.
- 26) Bonner JA, Harari PM, Giral J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010; 11:21.
- 27) Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care and survival. Laryngoscope 2006; 116(Suppl. 11):1.
- 28) Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery 2007; 133:1270.
- 29) Forastiere AA. Larynx preservation and survival trends: should there be concern? Head & Neck 2010; 32:14.
- 30) Lagha A, Chraiet N, Labidi S, et al. Larynx preservation: What is the best non-surgical strategy? Critical Reviews in Oncology/Hematology 2013; 88:447.
- 31) Lefebvre JL, Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: key issues and recommendations – a consensus panel summary. Head & Neck 2009; 31:429.
- 32) Sherman EJ, Fisher SG, Kraus DH, et al. TALK score: development and validation of a prognostic model for predicting larynx preservation outcome. Laryngoscope 2012; 122:1043.
- 33) Rodrigo JP, Coca-Pelaz A, Suarez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. Acta Otorrinolaringol Esp. 2011; 62(3):231.

- 1- Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Santa Izabel.
- 2- Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Santa Izabel.
- 3- Serviço de Radioterapia do Hospital Santa Izabel.

Endereço para correspondência:
dalvarojr@gmail.com