

Impacto da associação terapêutica na sobrevida livre de doença no câncer da hipofaringe

Impact of combination therapy on disease free survival in hypopharynx cancer

HELMA MARIA CHEDID¹; SERGIO ALTINO FRANZI¹; ABRÃO RAPOPORT, ECBC-SP¹; OTÁVIO ALBERTO CURIONI, TCBC-SP²

R E S U M O

Objetivo: Avaliar a sobrevida livre de doença nos tumores de hipofaringe submetidos ao tratamento operatório e à radioterapia pós-operatória. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 174 pacientes com distribuição, de acordo com o estágio clínico em: dois casos de estágio clínico I; quatro II; 46 III e 122 IV. Quanto ao gênero, 163 eram masculinos e 11 femininos, com idade média de 56 anos. Todos os casos foram submetidos à faringolaringectomia e realizados 206 esvaziamentos cervicais radicais e 16 seletivos. Cento seis pacientes foram submetidos à radioterapia pós-operatória, com dose média de 58,2 Gy. **Resultados:** O exame histológico demonstrou dois casos de estágio clínico pT1, 15 pT2, 100 pT3 e 57 pT4. Quanto aos linfonodos, 25 pacientes apresentavam ausência de linfonodos comprometidos pela neoplasia (pN0) e 149 com linfonodos comprometidos pela neoplasia (pN+). A sobrevida livre de doença há cinco anos foi de 40% e a global de 28%. A sobrevida livre de doença há cinco anos foi de 75% no estágio clínico III versus 28% no IV, de acordo com o resultado do exame histológico. **Conclusão:** A manifestação inicial do carcinoma epidermóide de hipofaringe ocorre na fase avançada (estádios III e IV), com sobrevida livre de doença a cinco anos superior no estágio clínico III.

Descritores: Carcinoma de células escamosas. Neoplasias. Hipofaringe. Sobrevivência livre de doença.

INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermóide de hipofaringe tem apresentação clínica inicial em estádios clínicos avançados (III e IV em pacientes etilistas e tabagistas), inclusive em países desenvolvidos, correspondendo a um prognóstico com sobrevida a cinco anos de 20% a 40%^{1,2}. O prognóstico está relacionado à idade do paciente, a uma apresentação clínica pobre e tardia de sintomas e sinais da doença e a um comportamento agressivo da recidiva loco - regional nos dois primeiros anos, cursando com metástases à distância na apresentação inicial ou no decurso da doença³. A metástase à distância apresenta maior probabilidade de desenvolvimento na doença neoplásica avançada e como primeira manifestação de falha do controle da doença, sendo referidos índices de 43% de metástases à distância em pacientes com carcinoma epidermóide de hipofaringe e com controle loco-regional da doença⁴.

Dentre os fatores prognósticos no carcinoma epidermóide de hipofaringe, destaca-se a presença de comprometimento neoplásico nos linfonodos cervicais. Na primeira consulta ao especialista, 65% a 80% dos pacientes apresentam linfonodos metastáticos palpáveis. Nos pacientes com pescoço clinicamente negativo (N0), 30% a 40% destes apre-

sentarão linfonodos comprometidos pela neoplasia ao exame histopatológico⁵⁻⁷.

Apesar dos avanços tecnológicos de tratamento e reconstrução nas últimas décadas, os resultados no controle loco-regionais dos tumores de hipofaringe não apresentaram evoluções, especialmente nos estádios avançados. Os tumores de estágio clínico inicial (I e II) têm resultados favoráveis com cirurgia exclusiva ou radioterapia exclusiva, enquanto que os tumores de estágio clínico avançado (III e IV) apresentam melhores resultados com a associação ressecção e radioterapia pós-operatória¹. A sobrevida global na revisão histológica variou de 10% a 50%, com resultados superiores nos pacientes portadores de doença em estágio clínico inicial (I e II). Todavia, muitos desses pacientes apresentam doença em estágio clínico avançado (III e IV)^{2,7-13}, nos quais não houve a necessidade de associação terapêutica. A análise retrospectiva de 94 pacientes tratados inicialmente com ressecção, demonstrou-se sobrevida livre de doença a cinco anos de 60% em todos os estádios clínicos, sendo o principal fator prognóstico a presença de comprometimento linfonodal¹⁴.

Este estudo tem por objetivo avaliar a sobrevida livre de doença no paciente com câncer da hipofaringe submetido ao tratamento cirúrgico e à radioterapia pós-operatória.

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - Hospfel, São Paulo- BR. 1. Cirurgião do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - Hospfel, São Paulo-BR; 2. Chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - Hospfel, São Paulo-BR.

MÉTODOS

Estudo de coorte histórica horizontal, baseado na avaliação retrospectiva de 174 prontuários de pacientes com de carcinoma epidermóide de hipofaringe submetidos a tratamento cirúrgico inicial com intenção curativa, no período de janeiro de 1978 a dezembro de 2003.

Os critérios de elegibilidade foram pacientes sem tratamento oncológico prévio e tratamento cirúrgico com intenção curativa. Os critérios de exclusão foram pacientes com tumores primários simultâneos, pacientes com condições clínicas precárias com índice de Karnofsky inferior a 70, tumores irremovíveis e indicação de quimiorradioterapia nos protocolos de preservação de órgãos como terapia inicial.

O estágio clínico inicial do paciente foi classificado de acordo com o TNM AJC-UICC, 2002 (Tabela 1). Para a análise estatística, foi utilizado o método atuarial de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Quanto ao subsítio anatômico da hipofaringe comprometido, três pacientes apresentavam o tumor primário com epicentro na parede posterior da hipofaringe e 171 no recesso piriforme, sendo que em 131 pacientes os tumores não ultrapassavam a linha média e, em 43 pacientes, este limite foi ultrapassado (Tabela 2).

O tamanho do tumor primário (T) e a presença de linfonodos comprometidos pela neoplasia (N) na apresentação clínica inicial estão esquematizados na tabela 1. Quanto ao estágio clínico (EC), dois pacientes eram EC I, quatro EC II, 46 EC III e 122 EC IV.

Todos os pacientes foram submetidos à laringectomia total ou faringolaringectomia quando apre-

sentavam tumor primário. Na indicação de reconstrução do trânsito laringofaríngeo, foi utilizado o retalho musculocutâneo do peitoral maior. Quanto ao tratamento cervical, foram realizados 222 esvaziamentos cervicais, dos quais 206 radicais e 16 seletivos. Cento e seis (61%) pacientes foram submetidos à teleterapia pós-operatória, com acelerador linear ou de cobalto. A dose de radioterapia variou de 45Gy a 72Gy, com dose média de 52,8Gy.

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 31 meses, após o tratamento inicial. Quanto ao gênero, 163 eram masculinos e 11 femininos. A idade média foi de 56 anos, variando de 36 a 80 anos.

Em relação ao tratamento do pescoço, foram realizados 222 esvaziamentos cervicais, dos quais 206 foram esvaziamentos cervicais radicais/ modificados (níveis de I a V) e os 16 restantes foram seletivos (níveis de I a III). Destes 222 esvaziamentos cervicais, 48 foram bilaterais englobando esvaziamentos cervicais radicais/modificados (níveis I a V) e seletivos (níveis I a III). Dez pacientes morreram nos primeiros 30 dias de pós-operatório em decorrência de complicações clínicas, tais como broncopneumonia, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral.

Nos exames histopatológicos, quanto ao tumor primário, dois pacientes eram pT1, 15 eram pT2, 100 eram pT3 e 57 eram pT4. Entre os 34 pacientes N0, 14 (41,2%) eram falso-negativas (pN+) e dos 140 pacientes N+, sete (5%) eram falso-positivos (pN0). Portanto, em relação ao comprometimento linfonodal, 27 pacientes não apresentavam linfonodos comprometidos pela neoplasia (pN0), enquanto que 149 eram comprometidos pela neoplasia (pN+).

A sobrevida global em cinco anos dos pacientes com carcinoma epidermóide de hipofaringe foi de 28%. Na figura 1 está representada a curva de sobrevida livre de doença há cinco anos nesses pacientes.

Considerando-se o status linfonodal ao exame histológico, a sobrevida livre de doença em cinco anos foi exemplificada na figura 2 ($p=0,001$).

Quanto ao estágio clínico patológico dos 164 pacientes com seguimento, dois eram de estágio I, três eram II, 22 eram III e 137 eram IV. A sobrevida livre de doença há cinco anos, considerando-se o estágio clínico patológico da doença é apresentada na figura 3 ($p=0,0004$).

Trinta e oito pacientes tinham indicação de radioterapia pós-operatória que não foi realizada por complicações na ferida operatória, ultrapassando o prazo considerado ideal à irradiação e precárias condições sócio-econômicas; equivalendo a 21,8% dos pacientes.

Quanto às recidivas, foram observadas 15 recidivas locais isoladas, 15 regionais isoladas, 18 metástases à distância isoladas, 13 loco-regionais e nove loco-regionais e à distância (Figura 4). Além das recidivas, seis pacientes desenvolveram recidivas peritrapeostomias e um paciente desenvolveu recidiva em linfonodo do espaço retrofaríngeo. Foram realizadas 12 cirurgias de resgate, sendo dez por recidivas regionais isoladas e duas por reci-

Tabela 1 – Distribuição segundo o TNM (n = 173).

	T1	T2	T3	T4
N0	2	4	18	10
N1	0	5	23	4
N2	0	7	53	19
N3	0	3	15	10
Total	2	19	109	43

T – tamanho do tumor primário, N – linfonodos comprometidos pela neoplasia. Exclusão de um paciente estadiado como Nx.

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes de acordo com o sítio anatômico.

Variável	Categoria	n	%
Sítio anatômico	Parede posterior	3	1,8
	Recesso piriforme	171	98,2

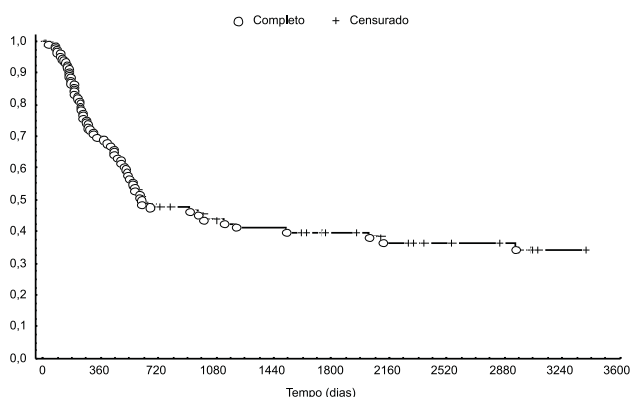


Figura 1 – Distribuição da sobrevida livre de doença dos 174 pacientes com carcinoma epidermóide de hipofaringe.

n = 174 pacientes.

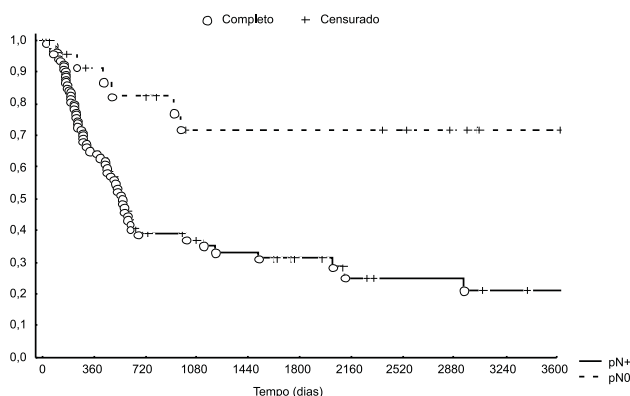


Figura 2 – Distribuição da sobrevida livre de doença de acordo com o estágio histológico do linfonodo (pN) (p=0,001).

pN0=25 pN+=139.

Exclusão de 10 óbitos no pós-operatório.

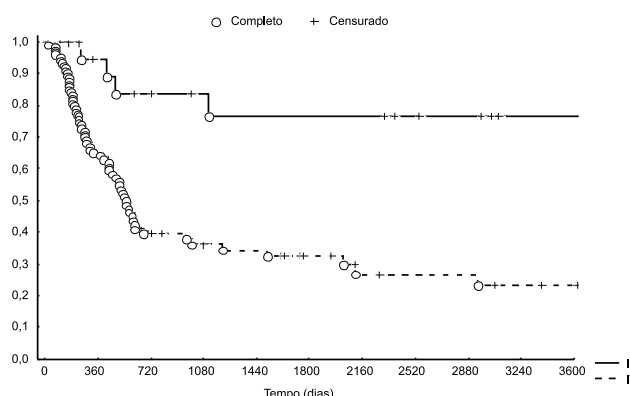


Figura 3 – Distribuição da sobrevida livre de doença de acordo com o estágio clínico-patológico (p=0,0004).

pIII=22 pIV=137

Cinco casos estágio I ou II que foram excluídos

Excluídos 10 óbitos no pós-operatório

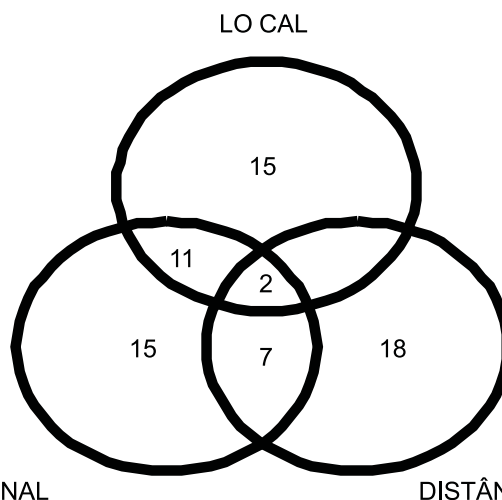


Figura 4 – Distribuição das recidivas loco-regionais e à distância.

divas loco-regionais. Seis pacientes realizaram radioterapia pós-operatória. Sete pacientes foram tratados com radioterapia de resgate, sendo três recidivas regionais isoladas e três loco - regionais. Apenas um paciente com recidiva peritrapeostomia foi submetido à ressecção e radioterapia complementar. Os demais pacientes com recidivas loco-regionais foram encaminhados diretamente aos cuidados paliativos. As metástases à distância ocorreram em 27 casos, sendo os sítios de acometimento mais frequentes: pulmão, crânio, pele e axila. Quatorze pacientes desenvolveram um segundo tumor primário, sendo que dois casos foram na cabeça e pescoço, tais como soalho bucal e borda de língua.

DISCUSSÃO

No tratamento do carcinoma epidermóide de hipofaringe devem ser consideradas a preservação da voz, da deglutição sem aspiração e o impacto destas funções para a qualidade de vida do paciente. Neste contexto, a doença em estágio clínico inicial (I e II) apresenta bons resultados de sobrevida e funcionais com o tratamento cirúrgico ou com a radioterapia no tratamento inicial^{14,15}. Por outro lado, a doença nos estádios clínicos avançados (III e IV), tem resultados encorajadores com a associação da ressecção com a radioterapia, além de ser o tratamento padrão nesta fase da doença¹⁶.

O presente estudo demonstrou um índice elevado de 21,8% de pacientes com doença avançada sem realização de radioterapia pós-operatória. Sessenta e oito pacientes não foram irradiados no tratamento inicial. Dez casos morreram nos primeiros 30 dias de pós-operatório e 58 pacientes não foram submetidos à irradiação pós-operatória devido à ausência de critérios histopatológicos consagrados na literatura para complementação com radioterapia pós-operatória, tais como linfonodos comprometidos pela neoplasia e com ruptura capsular, margem compro-

metida pela neoplasia, tumores pT4 e invasão perineural presente; complicações pós-operatórias ultrapassando o período considerado ideal à radioterapia complementar, tais como infecção e necrose da ferida operatória e fistula faringo-cutânea ampla; ausência de aderência do paciente ao tratamento, comumente por condições sócio-econômicas precárias.

Ainda, durante os 20 anos compreendidos no estudo, os índices de complicações de ferida operatória sofreram interferências, tais como o tempo de formação do cirurgião (curva de aprendizado); evolução na profilaxia de infecções no pré-operatório e do surgimento de antibióticos de maior espectro de ação e medidas de assepsia e anti-sepsia. Entretanto, o comportamento biológico agressivo desses tumores merece atenção especial, pois determinam uma evolução insidiosa e o diagnóstico nos estádios avançados.

A ausência de radioterapia pós-operatória está relacionada com índices inferiores de sobrevida global e sobrevida livre de doença, pois comparando-se os resultados desse estudo com uma série de 104 pacientes inicialmente submetidos ao tratamento cirúrgico, 80% em fase avançada (T3 e T4) e 62% com metástases cervicais, 66% realizaram radioterapia pós-operatória. As recidivas loco-regionais ocorreram em 38 (37%) pacientes, com sobrevida global de 47% e sobrevida livre de doença a cinco anos de 62%¹⁷.

Os resultados são corroborados num estudo retrospectivo populacional realizado no Canadá, com pacientes portadores de carcinoma epidermóide de hipofaringe, onde o tamanho do tumor primário foi um dos fatores prognósticos significativos na sobrevida, juntamente com o status linfonodal¹⁸.

As diferenças de sobrevida livre de doença nos estádios clínicos III e IV observadas nesse estudo podem ser atribuídas à presença de tumores T4 de maior extensão e com grau de infiltração maior, determinando doença subclínica não detectável.

Alguns autores demonstraram que a falha no tratamento inicial relacionava-se às recidivas regionais e às metástases à distância, com melhores índices de controle local da doença^{17,19}. Nessa casuística, resultados semelhantes e superiores foram demonstrados quanto às metástases por via hematogênica, com 26% de pacientes com disseminação à distância.

A condição linfonodal é um fator prognóstico independente em diversas séries na literatura, sendo unânimes nos piores resultados de sobrevida livre de doença na presença de comprometimento linfonodal, em análise univariada e multivariada^{14,19,20}. Demonstramos resultados semelhantes quanto à sobrevida livre de doença há cinco anos nos pacientes com tumores de hipofaringe na presença de linfonodos comprometidos pela neoplasia, sendo superior a 70% nos casos pN(0) *versus* 30% nos pN(+).

Os índices de controle local da doença na literatura são variáveis, de acordo com o tipo de tratamento inicial instituído, tais como sobrevida de 16% nos tumores iniciais e de 18% nos tumores avançados com associação ressecção e radioterapia complementar²¹. Resultados discordantes foram observados nesse estudo, com as recidivas locais apresentando índices em torno de 53%. A falha local pode ser relacionada ao predomínio de tumores avançados (T3 e T4) e à ausência de tratamento ionizante complementar no pós-operatório em 21,8%. A utilização de radioterapia isolada no tumor primário caracterizou uma sobrevida de 6%¹⁶. Apesar deste estudo não dar enfoque à radioterapia inicial ou quimioradioterapia nos tumores de hipofaringe, os piores resultados de preservação de órgãos são encontrados nos tumores avançados, com infiltração profunda e extravazamento para partes moles do pescoço²².

As diretrizes do nosso departamento preconizam tratamento cirúrgico nos tumores de hipofaringe e a associação à radioterapia pós-operatória. Assim, a sobrevida livre de doença após tratamento cirúrgico inicial associado ou não a radioterapia pós-operatória foi de 40%, sendo que 96,5% dos tumores apresentavam-se na manifestação inicial como doença avançada (estádio clínico III e IV).

Portanto, diante de uma doença com manifestação inicial avançada, os estádios clínicos patológicos III e IV correspondem a 91,4% dos exames histopatológicos. Na comparação das curvas de sobrevida livre de doença entre estes dois estádios clínicos, este estudo demonstrou 75% de sobrevida livre de doença no estágio III e 30% no estágio IV. Tal diferença está relacionada ao tamanho do tumor primário (T3 e T4), haja vista que a recidiva local exclusiva raramente é passível de tratamento de resgate, sendo a principal causa de falha no controle da doença.

O índice de metástase à distância é maior no carcinoma epidermóide de hipofaringe, fato relacionado à presença de doença em estágio clínico avançado ao diagnóstico²¹. A metástase à distância na hipofaringe também está relacionada à primeira manifestação clínica de falha no controle da doença, com índices de 16% e 20%^{23,24}. Nosso estudo demonstrou dados semelhantes, com detecção de 15,5% de metástases à distância no período de seguimento considerado, sendo que em 66,7% dos casos a metástase a distância foi à primeira manifestação da recidiva da doença.

O planejamento terapêutico no câncer da hipofaringe deve ser precedido por uma avaliação cuidadosa de métodos de imagem, tal como o Pet-CT, em todos os estádios clínicos, visando à detecção de doença subclínica.

O carcinoma epidermóide de hipofaringe tem manifestação inicial predominantemente nos estádios clínicos avançados III e IV (96,5%), com achados de sobrevida livre de doença há cinco anos sendo superiores nos pacientes com estágio clínico III e ausência de comprometimento linfonodal no exame histológico. Rever a forma do texto

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the disease-free survival in hypopharyngeal tumors submitted to postoperative radiotherapy. **Methods:** we retrospectively studied 174 patients with the following distribution: two cases of stage I, four stage II, 46 stage III and 122 stage IV. Regarding gender, 163 were male and 11 female; mean age was 56 years. All patients underwent pharyngolaryngectomy; neck dissections were radical in 206 and selective in 16. One hundred six patients underwent postoperative radiotherapy, with a mean dose of 58.2 Gy. **Results:** Histological examination showed two cases of stage pT1, 15 stage pT2, 100 stage pT3 and 57 stage pT4. As for lymph nodes, 25 patients had no involvement (pN0); 149 presented with lymph node invasion (pN+). Five-year disease-free survival was 40% and the overall survival was 28%. According to the results of histological examination, five-year disease-free survival was 75% in clinical stage III versus 28% in IV. **Conclusion:** The initial manifestation of squamous cell carcinoma of the hypopharynx happens in advanced stages (III and IV), with superior five-year disease-free survival in clinical stage III.

Key words: Carcinoma, squamous cell. Neoplasms. Hypopharynx. Disease-free survival.

REFERÊNCIAS

- Shah JP. Hypopharynx and cervical esophagus. Head and Neck Surgery. London: Mosby-Wolfe; 1996.
- Wei WI. The dilemma of treating hypopharyngeal carcinoma: more or less: Hayes Martin Lecture. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128(3):229-32.
- Chu PY, Wang LW, Chang SY. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the hypopharynx: analysis of treatment results, failure patterns, and prognostic factors. J Laryngol Otol. 2004;118(6):443-9.
- Alvi A, Johnson JT. Development of distant metastasis after treatment of advanced-stage head and neck cancer. Head Neck. 1997;19(6):500-5.
- Carpenter RJ 3rd, DeSanto LW, Devine KD, Taylor WF. Cancer of the hypopharynx. Analysis of treatment and results in 162 patients. Arch Otolaryngol. 1976;102(12):716-21.
- Shah JP, Shaha AR, Spiro RH, Strong EW. Carcinoma of the hypopharynx. Am J Surg. 1976;132(4):439-43.
- Lefebvre JL, Castelain B, De la Torre JC, Delobelle-Deroide A, Vankemmel B. Lymph node invasion in hypopharynx and lateral epilarynx carcinoma: a prognostic factor. Head Neck Surg. 1987;10(1):14-8.
- Barzan L, Talamini R, Politi D, Minatel E, Gobitti C, Franchin G. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx treated with surgery and radiotherapy. J Laryngol Otol. 2002;116(1):24-8.
- Ho CM, Lam KH, Wei WI, Yuen PW, Lam LK. Squamous cell carcinoma of the hypopharynx - analysis of treatment results. Head Neck. 1993;15(5):405-12.
- Spector JG, Sessions DG, Emami B, Simpson J, Haughey B, Harvey J, Fredrickson JM. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: a nonrandomized comparison of therapeutic modalities and long-term results. Laryngoscope. 1995;105(4):397-406.
- Wahlberg PC, Andersson KE, Björklund AT, Möller TR. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. Head Neck. 1998;20(8):714-9.
- Godballe C, Jørgensen K, Hansen O, Bastholt L. Hypopharyngeal cancer: results of treatment based on radiation therapy and salvage surgery. Laryngoscope. 2002;112(5):834-8.
- Pingree TF, Davis RK, Reichman O, Derrick L. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: a 10-year review of 1,362 cases. Laryngoscope. 1987;97(8):901-4.
- Chu PY, Li WY, Chang SY. Clinical and pathologic predictors of survival in patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx after surgical treatment. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2008;117(3):201-6.
- Shah JP, Lydiatt W. Treatment of cancer of the head and neck. CA Cancer J Clin. 1995;45(6):352-68.
- Baclesse F. Roentgentherapy in cancer of the hypopharynx. JAMA. 1949;140:525-9.
- Chu PY, Wang LW, Chang SY. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the hypopharynx: analysis of treatment results, failure patterns, and prognostic factors. J Laryngol Otol. 2004;118(6):443-9.
- Hall SF, Groome PA, Irish J, O'Sullivan B. Towards further understanding of prognostic factors for head and neck cancer patients: the example of hypopharyngeal cancer. Laryngoscope. 2009;119(4):696-72.
- Vandenbrouck C, Eschwege F, De la Rochefordiere A, Sicot H, Mamelle G, Le Ridant AM, et al. Squamous cell carcinoma of the pyriform sinus: retrospective study of 351 cases treated at the Institut Gustave-Roussy. Head Neck Surg. 1987;10(1):4-13.
- Gilbert H, Kagan R. Recurrence patterns in squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, and larynx. J Surg Oncol. 1974;5(6):357-80.
- Lalanne CM, Cachin Y, Juillard G, Lefur R. Telecobalt therapy for carcinoma of laryngopharynx. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med. 1971;111(1):78-84.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahmoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst. 1996;88(13):890-9.
- León X, Quer M, Orús C, del Pardo Venegas M, López M. Distant metastases in head and neck patients who achieved loco-regional control. Head Neck. 2000;22(7):680-6.
- Vikram B, Strong EW, Shah JP, Spiro R. Failure at distant sites following multimodality treatment for advanced head and neck cancer. Head Neck Surg. 1984;6(3):730-3.

Recebido em 03/10/2009

Aceito para publicação em 14/12/2009

Conflito de interesse: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Como citar este artigo:

Chedid HM, Franzi AS, Rapoport A, Curioni AO. Impacto da associação terapêutica na sobrevida livre de doença no câncer da hipofaringe Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2010; 37(6). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Abraão Rapoport

E-mail: arapoport@terra.com.br