

# 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 2,1/100000<sup>1</sup>. 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)<sup>1</sup>. A frequência deste tumor é notavelmente maior no género masculino, apresentando uma proporção de 7:1<sup>1</sup>.

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 álcool<sup>2</sup>. Esta associação ao CL torna-se mais significativa quando o consumo de álcool e tabaco é concomitante<sup>3</sup>. Para além disso, o consumo contínuo destes dois, mesmo após o tratamento do CL, torna maior o risco de desenvolvimento de uma segunda neoplasia<sup>3</sup>. Existem ainda outros fatores de risco que se podem associar ao CL, tais como a exposição a asbestos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, poeiras e solventes<sup>3</sup>. Recentemente, têm sido publicados alguns estudos acerca da possibilidade do refluxo gastroesofágico, da infeção por HPV e H. Pylori se poderem associar ao CL<sup>2</sup>. 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 possibilidade<sup>2</sup>.

A sobrevida global a 5 anos dos doentes com CL, nos EUA, é de 61,6%<sup>3</sup>. Esta varia significativamente consoante a raça, o género e o nível socioeconómico, sendo maior nos indivíduos de raça branca, género feminino e baixo nível socioeconómico<sup>3</sup>. 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<sup>2,3</sup>.

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)<sup>3</sup>. Ainda existe alguma falta de consenso quanto aos sistemas de classificação para o CL, o que pode dificultar a comparação e interpretação de dados<sup>2</sup>.

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 combinação<sup>4</sup>. Apesar desta diversidade de terapêuticas introduzidas ao longo dos últimos anos, a sobrevivência não tem aumentado significativamente<sup>3</sup>.

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 vida<sup>4</sup>. 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<sup>3,5-7</sup>. No entanto, os tratamentos conservadores não são isentos de efeitos laterais, apresentando toxicidade devido à radiação e aos químicos utilizados<sup>3,5</sup>.

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

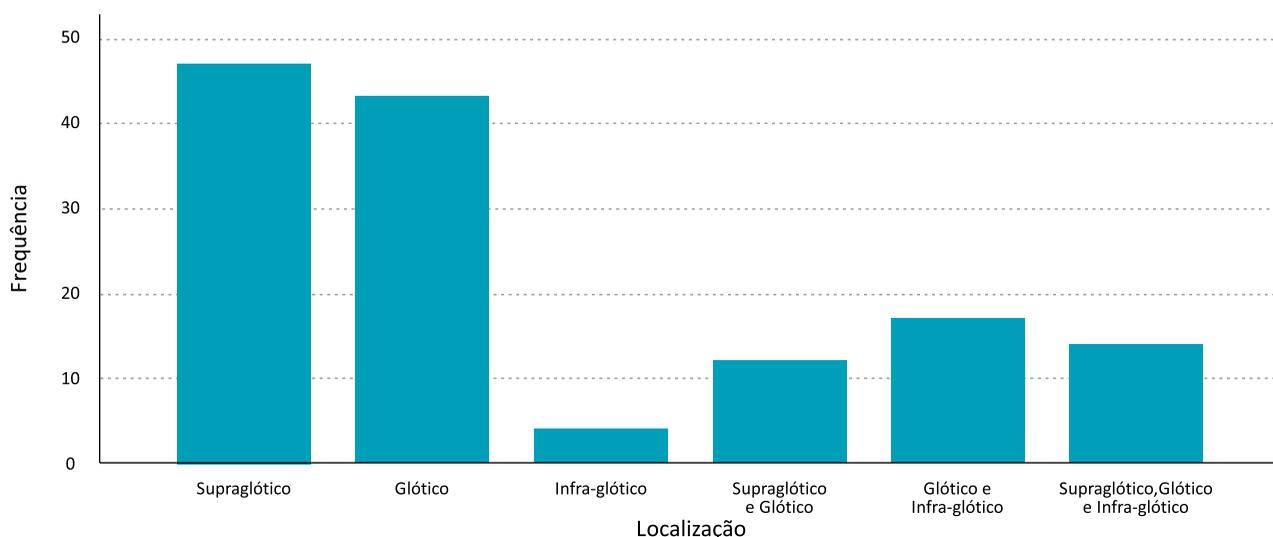
Observaram-se os dados dos processos clínicos de 137 doentes com o diagnóstico de CL, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão. A grande maioria destes doentes, 93,4% eram do género masculino sendo que apenas 6,6% eram do género feminino. A média de idades dos doentes era de 59,18 anos (DP= 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%)
<b>Estadiamento (T)</b>							
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%)
<b>Estadiamento (N)</b>							
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 (---)
<b>Estadiamento (M)</b>							
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 literatura<sup>1</sup>. 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<sup>2,3</sup>.

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 literatura<sup>4</sup>, 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%)<sup>3</sup>, 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%)<sup>5</sup>. Já a sobrevida para os pacientes submetidos a QT+RT (12,1%) apresentou um resultado muito inferior ao da literatura (61%)<sup>5</sup>. 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 literatura<sup>4</sup>. 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<sup>4,6-7</sup>. 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<sup>6,7</sup>.

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, Stojan 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 Otology, 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.