

Resultados do Tratamento Cirúrgico Versus Quimiorradioterápico em Tumores Iniciais da Orofaringe

Results of Surgical Treatment Versus Chemoradiation Therapy in Oropharyngeal Early Tumors

Helma Maria Chedid*, Carlos Neutzling Lehn, Rogério Aparecido Dedititis***.**

* Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis - Hospshel, São Paulo. Cirurgiã do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis - Hospshel, São Paulo.

** Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-graduação em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Chefe do Serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital Heliópolis - Hospshel, São Paulo.

*** Professor Livre Docente pela Fundação Lusíada UNILUS, Santos. Professor Titular de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Universidade Metropolitana de Santos.

Instituição: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – Hospshel, São Paulo – SP / Brasil.

Endereço para correspondência: Rogério A. Dedititis – Rua Cônego Xavier, 276, 10º andar - São Paulo / SP – Brasil – CEP: 04231-030 – Telefone: (+55 51) 3222-6770 – E-mail: dedititis.hns@uol.com.br

Artigo recebido em 02 de Janeiro de 2009. Artigo aprovado em 25 de Fevereiro de 2009.

RESUMO

- Introdução:** O carcinoma epidermoide na cabeça e pescoço é diagnosticado em aproximadamente 40% dos casos em estádios clínicos avançados.
- Objetivo:** Avaliar a sobrevida livre de doença nos pacientes com carcinoma epidermoide de orofaringe de estágio clínico (EC) precoce (I e II), submetidos ao tratamento cirúrgico ou quimiorradioterápico.
- Método:** Estudo retrospectivo de 139 prontuários de pacientes portadores de carcinoma epidermoide de orofaringe submetidos a tratamento com intenção curativa, sendo elegíveis 38 casos de tumores de estádios clínicos precoces (I e II). Destes, 27 (71,1%) foram à cirurgia e 11 (28,9%) à quimiorradioterapia, com idade média de 56,4 anos. Quanto ao gênero, 31 (81,6%) eram do masculino e sete (18,4%) do feminino.
- Resultados:** Nos 11 pacientes submetidos à quimiorradioterapia, 72,7% obtiveram controle loco-regional da doença e a sobrevida livre de doença há dois anos foram 42%. Dentre os 27 pacientes operados, 19 mantiveram-se em EC I e II no laudo histológico e seis foram à radioterapia pós-operatória. A sobrevida livre de doença há dois anos foi 70%.
- Conclusão:** Os pacientes submetidos inicialmente à cirurgia tiveram melhor sobrevida livre de doença, quando comparados aos pacientes com tratamento quimiorradioterápico.
- Palavras-chave:** neoplasia orofaríngea, carcinoma, células escamosas, cirurgia, radioterapia, tratamento.

SUMMARY

- Introduction:** The epidermoid carcinoma of the upper aerodigestive tract is diagnosed in approximately 40% of the cases of advanced clinical stages.
- Objective:** To evaluate the disease-free interval in patients with clinical stages I and II epidermoid carcinoma who were submitted to surgery or chemoradiation.
- Method:** Retrospective study of the records of 139 patients treated for oropharyngeal epidermoid carcinoma submitted to treatment with curative intent. Among those patients, 38 were classified with early tumors clinical stages I and II. Twenty-seven (71.1%) underwent surgical treatment whereas eleven (28.9%) were treated with chemoradiation. The mean age was 56.4 years; 31 cases (81.6%) were in men and seven (18.4%) were in women.
- Results:** Among the eleven patients who were submitted to chemoradiation, 72.7% obtained locoregional control of the disease and their disease-free survival was of 42%. Among the 27 patients operated, 19 remained in Clinical Stages I and II in the histological report and six underwent postoperative radiation therapy. The disease-free interval for two years was of 70%.
- Conclusion:** The patients submitted to the surgery had a better disease-free interval as compared to those submitted to chemoradiation treatment.
- Keywords:** oropharyngeal neoplasms, carcinoma, squamous cell, surgery, radiotherapy, treatment outcome.

INTRODUÇÃO

O carcinoma epidermoide de vias aerodigestivas superiores (VADS) tem estimativa de incidência nos Estados Unidos, segundo a *American Cancer Society*, de 40500 casos novos em 2006, sendo que a incidência do carcinoma epidermoide de faringe é de 8950 casos novos, com estimativa de 2110 óbitos, com cerca de 40% dos casos diagnosticados em estádios clínicos avançados (1). No Brasil, as estimativas de câncer na cabeça e pescoço, segundo Instituto Nacional do Câncer (INCA), fazem menção aos tumores de boca, com índices de 10.300 casos novos para o ano de 2008 (2).

O carcinoma epidermoide de orofaringe corresponde a aproximadamente 25% das neoplasias malignas na cabeça e pescoço, sendo que os tumores em fase avançada (III e IV) têm indicação de tratamento multimodal (cirurgia e quimiorradioterapia) (3). Em relação ao prognóstico do tratamento não cirúrgico nos tumores de orofaringe, a associação de quimioterapia à radioterapia demonstrou melhores resultados, quando comparado à radioterapia convencional (4,5). Todavia, os índices de controle loco-regional com tratamento radioterápico mostraram-se eficazes, com sobrevida livre de doença a cinco anos de 85% nos tumores de estágio clínico I e 79%, II (6).

SELEK et al. (6), avaliando 175 pacientes portadores de tumores de orofaringe em estádios clínicos precoces (I e II), tratados com radioterapia exclusiva, demonstraram controle local a cinco anos de 85%. Quanto ao tratamento cirúrgico inicial, estudo com 92 tumores T1 e T2 de orofaringe e ausência de metástases cervicais em 48 casos, obteve índice de controle local a cinco anos de 87% (7).

As opções terapêuticas ofertadas ao paciente devem visar os maiores índices de sobrevidas, levando-se em consideração sua morbi-mortalidade, as sequelas funcionais e estéticas, as repercussões no cotidiano e na profissão do paciente e a qualidade de vida. Assim, a questão de ressecabilidade ou não da lesão é somente um dos fatores fundamentais no dilema do cirurgião de cabeça e pescoço (7).

O objetivo desse estudo é avaliar a sobrevida livre de doença em pacientes com carcinoma epidermoide de orofaringe de estágio clínico precoce, submetidos ao tratamento inicial cirúrgico ou quimiorradioterápico.

MÉTODO

Esse estudo baseia-se no estudo de 139 prontuários consecutivos em pacientes portadores de carcinoma

Tabela I. Distribuição dos pacientes de acordo com o EC e tipo de tratamento inicial.

EC	Categoria	
	Cir	RXT/QTc
I	9	0
II	18	11
III	26	13
IV	25	37
Total	78	61

Legenda: n= 139 pacientes. EC - estágio clínico, Cir - cirurgia, RXT/QTc - quimiorradioterapia.

epidermoide de orofaringe submetidos a tratamento inicial com intenção curativa, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2005. A aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa da instituição deu-se sob o número 658.

Dos 139 pacientes elegíveis, 78 pacientes foram tratados com cirurgia com ou sem radioterapia complementar pós-operatória e 61 tratados com radioterapia exclusiva ou quimiorradioterapia. Em relação ao subsítio anatômico, a região tonsilar correspondia a 57% dos casos, base de língua a 22%, palato mole a 14,5%, sulco glossotonsilar a 3,6% e parede posterior a 2,9%. Quanto ao estadiamento clínico (EC) nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, tivemos EC I/II -27 (34,6%) e EC III/IV-51 (65,4%), e, nos pacientes submetidos à quimiorradioterapia, EC I/II- 11 (18%) e EC III/IV-50 (82%). A Tabela 1 mostra o estadiamento clínico (EC) e as modalidades de tratamento.

Dos 139 pacientes, 38 eram de estádios clínicos precoces (I e II) e foram submetidos à cirurgia ou quimiorradioterapia no tratamento inicial, sendo que o método foi clínico de comparação entre os casos submetidos à cirurgia ou quimiorradioterapia como tratamento inicial. Nos critérios de inclusão, pacientes com tumores precoces (I e II) tratados com intenção curativa, ausência de tratamento oncológico prévio, *Karnofsky* superior a 70%. Os critérios de exclusão foram presença de tumores simultâneos e sincrônicos, recusa do paciente ao tratamento com cirurgia, presença de metástases à distância na apresentação inicial e clearance de creatinina inferior a 30ml/min.

A quimioterapia concomitante preconizada dá-se a partir da décima sessão de radioterapia, com a utilização de cisplatina (CDDP), na dose de 30mg/m², em seis ciclos semanais. Os pacientes submetidos foram encaminhados à radioterapia, sendo do tipo teleterapia com aparelho de acelerador linear. O seguimento ambulatorial preconizado é a cada 15 dias ocorre até o término do tratamento, incluindo-se o exame loco-regional, manejo de efeitos

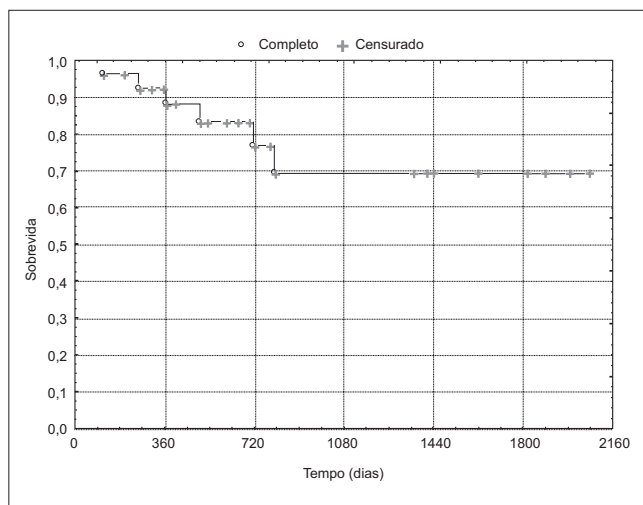


Gráfico 1. Distribuição da sobrevida livre de doença em pacientes submetidos à cirurgia com ou sem radioterapia pós-operatória (n = 27 pacientes).

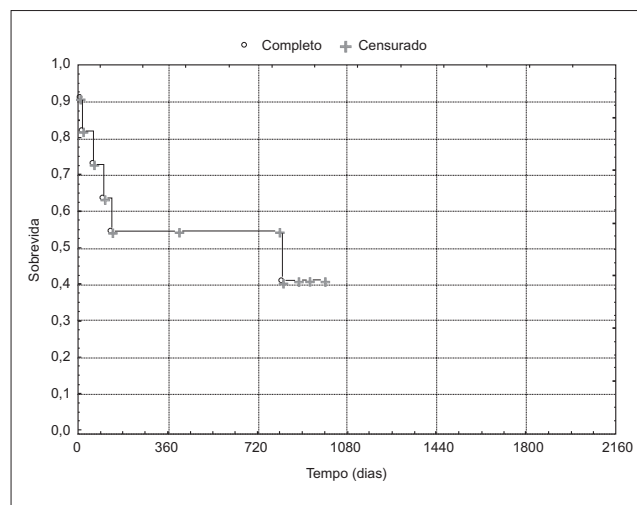


Gráfico 2. Distribuição da sobrevida livre de doença em pacientes submetidos à quimiorradioterapia (n = 11 pacientes).

deletérios do tratamento e seguimento dos parâmetros laboratoriais, tais como creatinina, ureia, eletrólitos, leucograma e hemoglobina/hematócrito.

Dentre os 38 pacientes portadores de carcinoma epidermoide precoce (I e II), 31 (81,6%) eram do gênero masculino e sete (18,4%) feminino, com idade média de 56,4 anos (variando de 43 anos a 79 anos).

Foi considerado controle completo loco-regional pós-quimiorradioterapia a ausência de evidência clínica de doença nos primeiros 180 dias, a partir da data de término do tratamento. No controle pós-operatório, considerou-se o mesmo parâmetro. Na análise estatística, para a avaliação da sobrevida dos pacientes, foi utilizado o método atuarial de Kaplan Meier. No cálculo da sobrevida global, utilizou-se a data de admissão do paciente.

RESULTADOS

O intervalo de mediana, em relação ao seguimento foi de 25 meses e não houve perda de seguimento neste período. Nos 27 pacientes operados de estágio clínico precoce (I e II), todos de estágio clínico I mantiveram-se em I com o exame histológico e dos 18 pacientes de EC II, um deles tornou-se de EC III e cinco, IV; sendo que, estes seis pacientes foram submetidos à radioterapia pós-operatória. Destes pacientes submetidos à radioterapia, a dose média foi de 70 Gy e cinco casos realizaram quimioterapia concomitante. Em relação aos pacientes submetidos à quimiorradioterapia, a dose média de radioterapia foi de 70,4 Gy, sendo que 72,7% pacientes apresentaram controle loco-regional.

Ao término do tratamento, dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia, o controle loco-regional foi observado em 90,1% dos pacientes.

Em relação à sobrevida livre de doença nos casos submetidos à cirurgia e/ou quimiorradioterapia obteve-se diferença estatisticamente significativa ($p = 0,000$) - Gráficos 1 e 2.

A sobrevida global a cinco anos dos pacientes operados foi de 50% e, nos submetidos à quimiorradioterapia, 22,5%.

Ao término do tratamento, dos pacientes submetidos à quimiorradioterapia, o controle loco-regional foi observado em 90,1% dos pacientes com tumores de estádios precoces (I e II).

Os pacientes operados de EC precoce e que mantiveram-se ao exame histológico como estágio clínico patológico precoce, evoluíram com 11 recidivas loco-regionais com diagnóstico, em média, de 210 dias. O índice de resgate foi de 72,3%. Quanto aos pacientes irradiados, três casos evoluíram com recidivas loco-regionais, sendo que, dois casos tiveram indicação de cirurgia de resgate e o caso restante não foi tratado por comorbidade clínica (insuficiência renal).

DISCUSSÃO

As neoplasias malignas de orofaringe em estádios clínicos precoces (I e II) têm tratamento preferencialmente radioterápico, em vista das dificuldades de reconstrução

e reabilitação, decorrentes da estrutura muscular dessa região. Por outro lado, a alta incidência de metástase cervical comumente faz o tratamento radioterápico insuficiente (9). Considerando-se as recidivas locais e a persistência de doença, a resposta ao término da radioterapia foi de 81,8% nos tumores T1 e T2, resultados semelhantes são encontrados em literatura, com 82,9% de controle local (10). Em relação ao controle loco-regional (ausência de doença nos primeiros seis meses de seguimento), obtivemos índices superiores, a favor de tratamento não cirúrgico nos tumores precoces de orofaringe.

Quanto às metástases cervicais nos EC precoces, um paciente desenvolveu recidiva regional, sendo que o período médio de seguimento foi de 25 meses (11,12). Na literatura, há autores que enfatizam a baixa incidência de recidivas regionais em tumores de EC I e II de orofaringe submetidos inicialmente à quimioradioterapia ou radioterapia exclusiva, corroborando nossos resultados, assim como o diagnóstico da recidiva nos primeiros 14 meses de seguimento. O principal fator de pior prognóstico nestes pacientes é a ocorrência de um segundo tumor primário nas vias aerodigestivas superiores (EVADS) (6).

O tratamento cirúrgico nos tumores precoces (I e II) de orofaringe pode acarretar menor morbidade que a irradiação da faringe em altas doses, haja vista que a radioterapia, juntamente com a destruição do tumor primário, provoca déficits funcionais no órgão a ser preservado. Entretanto, a radioterapia também pode ocasionar a perda de função do órgão ou estrutura, tal como o palato mole, em virtude da fibrose pós-radioterapia associado à sequela cicatricial do tumor. As publicações mais recentes advogando o tratamento cirúrgico nos tumores primários de orofaringe são infrequentes; todavia, a Universidade de Pittsburg preconiza ressecção cirúrgica de todos os tumores precoces da região tonsilar e, em outra série de 168 tumores de orofaringe na Universidade de Helsinki, onde os tumores T1 e T2 compreendiam 53% da casuística, a sobrevida livre de doença há cinco anos foi superior a 70%, com cirurgia em todos os tumores primários (13).

MONCRIEFF et al. (13), num estudo de 92 pacientes com tumores T1 e T2 de orofaringe, sendo 44 destes com linfonodos clinicamente palpáveis e 57 casos submetidos à radioterapia pós-operatória, demonstraram controle local de 87% e sem diferença estatisticamente significativa entre os tumores T1 e T2. Todavia, a sobrevida livre de doença a cinco anos de 83% foi atribuída à presença de metástases cervicais, fator prognóstico independente do tamanho do tumor primário.

Nesse estudo, o índice de sobrevida livre de doença há cinco anos nos tumores de estádios clínicos precoces submetidos ao tratamento cirúrgico inicial, pode ser atribuído à

presença de tumor primário avançado e presença de linfonodos comprometidos pela neoplasia ao laudo histológico. Na presença de recidiva loco-regional, o controle após a cirurgia de resgate foi de 87,5% dos casos, no período considerado no estudo. Por sua vez, as recidivas nos pacientes submetidos inicialmente ao tratamento radioterápico não foram passíveis de resgate em 66,7% por irressecabilidade da lesão ou comorbidades clínicas do paciente. Tais fatores poderão ser atribuídos à indicação de quimioradioterapia em pacientes em piores condições clínicas, em relação aos pacientes operados, falha no exame loco-regional e/ou dificuldades de diagnóstico da recidiva loco-regional, em decorrência os efeitos teciduais da radioterapia.

A sobrevida livre de doença e a global a cinco anos dos casos submetidos à cirurgia foi superior aos casos irradiados, fator que pode ser atribuído à indicação de radioterapia no tratamento inicial em pacientes com maior incidência de comorbidades clínicas ou, ainda, condições clínicas precárias na admissão, tais como etilismo ativo e abstinência alcoólica. O Hospital Erasto Gaertner em Curitiba, Brasil, avaliando 361 pacientes portadores de carcinoma epidermoide de orofaringe submetidos à quimioradioterapia. Embora, 92% dos casos eram de EC avançados (III e IV), a presença de comorbidades foi fator preditivo de pior prognóstico na análise univariada e multivariada (14).

Perante os resultados encontrados neste estudo, pode-se pressupor que a radioterapia é uma opção melhor de tratamento nos pacientes com tumores de EC precoces (I e II) de orofaringe. Todavia, é necessário um maior número na casuística de pacientes irradiados para avaliação dos resultados encontrados e conclusões definitivas. Outro fator é a ausência de um serviço de radioterapia trabalhando no mesmo local e em equipe multidisciplinar com os cirurgiões e oncologistas do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, questão que acarreta maior número de indicações cirúrgicas nos pacientes portadores de carcinoma epidermoide de cabeça e pescoço.

CONCLUSÃO

O tratamento cirúrgico mostrou-se com melhor índice de sobrevida livre de doença, devido ao menor número de mortes por outras causas, quando comparado aos pacientes submetidos à quimioradioterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin.* 2006, 56(2):106-30.

2. Estimativas 2008: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2007. p. 1-96.
3. Worden FP, HA H. Controversies in the management of oropharynx cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008, 6(7):707-14.
4. Machtay M, Rosenthal DI, Hershock D, Jones H, Williamson S, Greenberg MJ, Weinstein GS, Aviles VM, Chalian AA, Weber RS; Penn Cancer Center Clinical Trials Group. Organ preservation therapy using induction plus concurrent chemoradiation for advanced resectable oropharyngeal carcinoma: a University of Pennsylvania Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2002, 20(19):3964-71.
5. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Oudinot P, Bertrand P. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1999, 91(24):2081-6.
6. Selek U, Garden AS, Morrison WH, El-Naggar AK, Rosenthal DI, Ang KK. Radiation therapy for early-stage carcinoma of the oropharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004, 59(3):743-51.
7. Moncrieff M, Sandilla J, Clark J, Clifford A, Shannon K, Gao K, O'Brien C. Outcomes of primary surgical treatment of T1 and T2 carcinoma of the oropharynx. *Laryngoscope*. 2009, 119(2):307-11.
8. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol*. 2004, 22(1):69-76.
9. Erkal HS, Serin M, Amdur RJ, Villaret DB, Stringer SP, Mendenhall WM. Squamous cell carcinomas of the soft palate treated with radiation therapy alone or followed by planned neck dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001, 50:359-66.
10. Fein DA, Lee WR, Amos WR, Hinerman RW, Parsons JT, Mendenhall WM. Oropharyngeal carcinoma treated with radiotherapy: a 30-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996, 24(2):289-96.
11. Har-El G, Shaha A, Chaudry R, Hadar T, Krespi YP, Lucente FE. Carcinoma of the uvula and midline soft palate: indication for neck treatment. *Head Neck*. 1992, 14:99-101.
12. Amar A, Franzi AS, Rapoport A. Tratamento do carcinoma epidermoide de palato mole. *Rev Bras Otolaringol*. 2004, 70(6):761-4.
13. Walvekar RR, Li RJ, Gooding WE, Gibson MK, Heron D, Johnson JT, Ferris RL. Role of surgery in limited (T1-2; N0-1) cancers of the oropharynx. *Laryngoscope*. 2008, 118(12):2129-34.
14. Preduzzi PA, Kowalski JP, Nishimoto IN, Oliveira BV, Tironi F, Ramos GH. Analysis of prognostic factors in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radiotherapy alone or in combination with systemic chemotherapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008, 134(11):1196-204.