

Câncer de Laringe: Tratamento

*Autoria: Sociedade Brasileira de Cirurgia de
Cabeça e Pescoço
Associação Brasileira de Otorrinolaringologia
e Cirurgia Cérvico-Facial
Colégio Brasileiro de Radiologia
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Sociedade Brasileira de Patologia*

Elaboração Final: 30 de julho de 2011

Participantes: Dedivitis RA, Tincani AJ, Cernea CR, Montenegro
FLM, Hojaij FC, Teixeira GV, Kowalski LP,
Cervantes O, Araújo PPC, Arap SS, Chone CT,
Gebrim EMMS, Lima EM, Altemani A, Andrada NC

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores (*MeSH Terms*): *laryngeal neoplasms, carcinoma, squamous cell; glottis*, neck, early detection of cancer, neoplasm staging, neoplasm recurrence, local; neoplasm invasiveness, neoplasm metastasis, lymph nodes, lymphatic metastasis, survival rate, survival analysis, disease-free survival, prevention & control, laser therapy, laser, gas; radiotherapy dosage, radiotherapy, adjuvant; chemotherapy, adjuvant; salvage therapy, antineoplastic combined chemotherapy protocols, laryngoscopy, laryngectomy, microsurgery, neck dissection, surgical procedures, elective; combined modality therapy, severity of illness index, quality of life, adverse effects, voice, laryngectomy/rehabilitation*, speech, alaryngeal/methods**.

GRAU DE RECOMENDAÇÕES E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais de saúde generalistas e especialistas, além de estudantes de medicina, orientações sobre como conduzir o tratamento do paciente com câncer da laringe, baseadas nas melhores evidências disponíveis na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

O Brasil apresenta uma ocorrência expressiva de câncer de laringe quando comparada a outros países da América Latina: cerca de 8.000 casos novos e 3.000 mortes pela doença atingem anualmente a população brasileira.

O câncer de laringe habitualmente é um carcinoma epidermoide, um dos tipos mais comuns a atingir a região da cabeça e pescoço, representa cerca de 25% dos tumores malignos que acometem essa estrutura e 2% de todas as doenças malignas.

Aproximadamente dois terços desses tumores acometem primariamente o andar glótico, daí ser a disfonia persistente um sinal precoce. O terço restante de tumores atinge a supraglote. Essa divisão anatômica é importante para decisão cirúrgica, assim como o seu estadiamento.

Os tumores da laringe são estadiados por meio do exame clínico e de métodos de imagem e, particularmente o tumor primário (T), adicionalmente pela laringoscopia e biópsia. Segundo a Classificação TNM, os tumores de laringe são assim estratificados clinicamente:

T - Tumor Primário

- TX-O tumor primário não pode ser avaliado
- T0-Não há evidência de tumor primário
- Tis-Carcinoma *in situ*

Supraglote

- T1-Tumor limitado a uma sublocalização anatômica da supraglote, com mobilidade normal da corda vocal
- T2-Tumor que invade a mucosa de mais de uma sublocalização anatômica adjacente da supraglote ou a glote ou região externa à supraglote (por exemplo, a mucosa da base da língua, a valécula, a parede medial do seio piriforme), sem fixação da laringe
- T3-Tumor limitado à laringe com fixação da corda vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: área pós-cricóide, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireoide (por exemplo, córtex interna)

- T4a-Tumor que invade toda a cartilagem tireoide e/ou estende-se aos tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireoide e esôfago
- T4b-Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes à artéria carótida

Glote

- T1-Tumor limitado à(s) corda(s) vocal (ais) (pode envolver a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal da(s) corda(s)
- T1a-Tumor limitado a uma corda vocal
- T1b-Tumor que envolve ambas as cordas vocais
- T2-Tumor que se estende à supraglote e/ou subglote, e/ou com mobilidade diminuída da corda vocal
- T3-Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal e/ou que invade o espaço paraglótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireoide (por exemplo, córtex interna)
- T4a-Tumor que invade completamente a cartilagem tireoide ou estende-se aos tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), alça muscular, tireoide e esôfago
- T4b-Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes à artéria carótida

Subglote

- T1-Tumor limitado à subglote
- T2-Tumor que se estende à(s) corda(s) vocal (ais), com mobilidade normal ou reduzida

- T3-Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal
- T4a-Tumor que invade a cartilagem cricóide ou tireoide e/ou estende-se a outros tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglosso, hioglosso, palatoglosso e estiloglosso), tireoide e esôfago
- T4b-Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes à artéria carótida

N - Linfonodos Regionais

- NX-Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
- N0-Ausência de metástase em linfonodos regionais
- N1-Metástase em um único linfonodo homolateral, com 3 cm ou menos em sua maior dimensão
- N2-Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão; ou em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2a-Metástase em um único linfonodo homolateral, com mais de 3 cm até 6 cm em sua maior dimensão
- N2b-Metástase em linfonodos homolaterais múltiplos, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N2c-Metástase em linfonodos bilaterais ou contralaterais, nenhum deles com mais de 6 cm em sua maior dimensão
- N3-Metástase em linfonodo com mais de 6 cm em sua maior dimensão

Nota: Os linfonodos de linha média são considerados linfonodos homolaterais.

M - Metástase à distância

- MX-A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
- M0-Ausência de metástase à distância
- M1-Metástase à distância

pTNM - Classificação Patológica

As categorias pT, pN e pM correspondem às categorias T, N e M.

- **pN0** - O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical radical ou modificado incluirá, geralmente, 10 ou mais linfonodos. Se os linfonodos são negativos, mesmo que o número usualmente examinado seja não encontrado, classifica-se como pN0. Quando o tamanho for um critério para a classificação pN, mede-se a metástase e não o linfonodo inteiro.

Grupamento por Estádios

- Estadio 0-Tis N0 M0
- Estadio I-T1 N0 M0
- Estadio II-T2 N0 M0

O tratamento cirúrgico dos pacientes tratados de câncer de laringe visa a sua cura, com sobrevida livre de doença. A sobrevida global em 5 anos é estimada em 66% (IC 95% 62-70%). Fatores que interferem na mortalidade: idade ao diagnóstico do tumor (Hz=1,5 IC 95% 1,5-1,7), estadio inicial do tumor ao iniciar o tratamento e o aparecimento de recorrências (Hz=3,1 IC 95% 2,3-4,2) ou outra neoplasia primária (Hz=2,1 IC 95% 1,4-3,1)¹(B).

1. QUAL É A MELHOR RECOMENDAÇÃO TERAPÊUTICA PARA O CÂNCER GLÓTICO PRECOZE, CIRURGIA OU RADIOTERAPIA?

No câncer glótico precoce, para o tratamento radioterápico do tumor primário, em lesões T1, a radioterapia convencional apresenta índices de controle local do tumor primário de 86%, em 3 anos, 84%, em 5 anos, e 83%, em 10 anos. Para lesões T2, esse índice é de 73%, em 3 anos, 73%, em 5 anos e 70%, em 10 anos. A presença de invasão de comissura anterior ocorre em 19% dos casos e pode interferir no controle da doença e tem relação com prognóstico na preservação da laringe (p=0,01). A dose da irradiação varia de 60-72 Gy^{2,3}(B).

Para o tratamento cirúrgico com laser transoral em lesões T1, o controle local do tumor primário em 3 anos é de 92,6%⁴(B) e, em 5 anos, é de 90%⁵(B). Não há diferenças entre a radioterapia e o tratamento cirúrgico com laser transoral em lesões T1 na sobrevida livre de doença em 5 anos, e na recidiva local até 3 anos⁴(B). Para lesões T2, o índice é de 84,6% em 5 anos⁶(B). O envolvimento tumoral da comissura anterior, em lesões T1a, reduz o controle local do tumor em 5 anos de 89% para 73% e, para lesões T2, mantém-se inalterado em 73%⁷(B). A remoção do tumor com margem de 2-5 mm de tecido sadio tem sido sugerida como adequada⁸(B).

As laringectomias parciais verticais transcervicais podem ser utilizadas em casos selecionados de tumores T1, quando a extensão tumoral for menor que 10 mm abaixo da glote, sem lesões macroscópicas para as pregas vestibulares e sem diminuição da mobilidade das pregas vocais à laringoscopia indireta⁹(B), mas sua melhor indicação é para tumores T2 que acometem o terço anterior da glote.

Analisando-se a qualidade vocal, nos doentes submetidos à cordectomia endoscópica a laser e laringectomia parcial, essas são inferiores quando comparadas aos doentes irradiados. Em ambas as modalidades terapêuticas, ressecção endoscópica a laser e radioterapia para tumores T1a, o controle local da doença é semelhante, com maior risco de laringectomia total de resgate e maiores custos do tratamento com radioterapia após 3 anos de seguimento⁴(B). O risco de laringectomia por recorrência de tumor é 12,7 vezes mais alto para pacientes tratados com radioterapia para T1 em relação aos tratados com laser⁴(B).

Portanto, a decisão terapêutica sobre o melhor método deve ser tomada junto com o doente, haja vista as duas modalidades terapêuticas (cirurgia e radioterapia) possuem resultados sobrepostos para tumores T1, devendo-se analisar as expectativas do doente, a limitação e sequelas dos métodos disponíveis, além da experiência da equipe médica e disponibilidade de equipamentos a serem utilizados²(B). Para lesões T2, podem-se utilizar também os dois métodos terapêuticos, mas nas lesões que acometem a comissura anterior ou se estendem para infraglotte, os resultados de controle da doença são melhor alcançados com o tratamento cirúrgico⁷(B). Foi realizada revisão sistemática em 2010, com todos os artigos científicos prospectivos randomizados publicados sobre tratamento de câncer inicial de glote. Observou-se ausência de diferença em termos de qualidade de voz ou sobrevida entre as modalidades de ressecção endoscópica com laser, cirurgia parcial externa ou radioterapia¹⁰(A), uma vez que não há estudos prospectivos randomizados que comparem as três modalidades terapêuticas. Assim, não é possível afirmar com nível de evidência a superioridade de uma modalidade terapêutica sobre as outras, tanto em termos de sobrevida como qualidade vocal.

Recomendações

- O tipo de tratamento para o câncer glótico inicial pode variar, entre cirurgia endoscópica com laser, cirurgia aberta ou radioterapia²(B).
- Para tumores T1 sem envolvimento da comissura anterior, a sobrevida em 5 anos é de 90%, para a cirurgia endoscópica com laser⁵(B), e 84%, para radioterapia convencional²(B). Laringectomias parciais verticais transcervicais podem ser utilizadas em casos selecionados de tumores T1, mas sua melhor indicação é para tumores T2⁹(B).
- Para lesões T2, a sobrevida em 5 anos é de 84,6%, para cirurgia endoscópica com laser⁶(B), e 73%, para radioterapia convencional²(B).

2. QUAL É A MELHOR RECOMENDAÇÃO TERAPÊUTICA PARA O CÂNCER SUPRAGLÓTICO PRECOZE (CIRURGIA ENDOSCÓPICA OU RADIOTERAPIA)?

O carcinoma supraglótico precoce (definido como estadiamentos T1N0M0 e T2N0M0) é uma entidade de manejo ainda controverso, com padrões variados de tratamento que apresentam diferentes resultados. A literatura carece de análises comparativas para o tratamento do carcinoma inicial supraglótico¹¹(D). Opções como tratamento cirúrgico ou radioterápico exclusivo ou ainda em combinação são alternativas para o tratamento nesse estadiamento. Não se observam diferenças em relação à sobrevida para qualquer dos tipos de tratamento possíveis, no entanto, observam-se diferenças em termos de frequência de recidivas e qualidade vocal, porém de modo ainda questionável. Terapia combinada parece ser de pouco valor para esses tumores precoces¹²(D).

Trabalhos que avaliaram evolução e resultados para esses tumores por meio de questionários padronizados de qualidade de vida não apresentaram o impacto desejado para uma adequada avaliação, sugerindo que parâmetros objetivos como fonação, deglutição e aspiração no período pós-tratamento seriam mais adequados para a obtenção de resultados mais expressivos^{13(B)}.

Radioterapia exclusiva para esses casos oferece boa taxa de cura, com adequada preservação do órgão na maioria dos casos^{14(B)}, enquanto que a técnica de ressecção transoral a laser (técnica endoscópica) pode também ser recomendada com intuito curativo para esses estádios em especial, com sobrevida global comparável às técnicas convencionais, porém, com menor morbidade, traduzida pelo menor número de traqueostomias associadas^{15(B)} e menor índice de aspiração no pós-operatório^{16(B)}; não há, na atualidade, uma idade restritiva para esse procedimento^{15(B)}. A qualidade vocal parece ser melhor com uso da radioterapia^{14(B)}.

Recomendação

O tratamento do carcinoma supraglótico precoce ainda é controverso^{11(D)}. Radioterapia exclusiva oferece boa taxa de cura, com adequada preservação do órgão frequentemente e permite melhor qualidade vocal^{14(B)}, enquanto que a técnica endoscópica a laser diminui morbidades como traqueostomia^{15(B)} e aspirações^{16(B)}. Ainda há possibilidade de tratamento cirúrgico com ou sem radioterapia^{12(D)}. Os tipos de tratamento podem variar, sendo relevante considerar o domínio da terapêutica a ser empregada.

3. QUAL É A MELHOR RECOMENDAÇÃO TERAPÊUTICA PARA O CÂNCER AVANÇADO?

Historicamente, a cirurgia radical (laringectomia total) é o tratamento indicado. Quimioterapia (CDDP 100 mg/m² D1,22,43) associada à radioterapia (dose de 54 Gy, com boost de 12 Gy, dose total de 66 Gy) adjuvante (pós-operatória) está indicada nos pacientes com tumores pT3, com margens positivas, pT4 ou qualquer T com N2 ou N3 ou achados patológicos desfavoráveis (extravasamento capsular, margens positivas, envolvimento perineural ou angiolinfática)^{17,18(B)}.

A partir do estudo dos Veteranos^{19(B)}, a preservação da laringe (quando esta é considerada funcionante, ou seja, exerce suas funções de fonação, respiração e deglutição) é uma opção de tratamento válida^{20(D)}, principalmente após a publicação do estudo RTOG 91-11^{21(A)}. Sendo assim, para pacientes cuja opção terapêutica é a laringectomia total, com tumores T3 ou T4 minimamente invasivo (conceito este definido como tumores que atingem até 1 cm da base da língua e não invadem a cartilagem), pode-se considerar quimioterapia (CDDP 100 mg/m² D1, 22,43) associada à radioterapia (dose total de 70Gy), com taxas de preservação de laringe em 2 anos de 88%. A sobrevida global quando comparada à laringectomia total é semelhante (em torno de 75%, em 2 anos, e 55%, em 5 anos), desde que laringectomia de resgate esteja incluída na programação terapêutica dos pacientes com recidiva local^{20(D)}.

Pacientes com N2 ou N3 devem ser submetidos a esvaziamento cervical, 8 semanas após o término do tratamento radioterápico. Para o sucesso desse protocolo de preservação de laringe, é fundamental a indicação precisa da equipe oncológica, incluindo cirurgião, radioterapeuta e oncologista, ter equipe de suporte multidisciplinar, principalmente nutricionista, fonoaudióloga,

psicóloga e dentista e paciente que consiga seguir corretamente o controle periódico para detecção precoce de recidiva para cirurgia de resgate. Os efeitos colaterais são consideráveis, sendo os principais agudos mucosite, vômitos e desidratação. Efeitos crônicos podem surgir principalmente relacionados a disfagia, xerostomia, problemas com deglutição e fonação²¹(A).

Para pacientes com estado geral precário, que não conseguem realizar quimioterapia convencional e/ou tratamento cirúrgico, pode-se considerar a opção de cetuximabe (anticorpo monoclonal bloqueador do EGFR) 400 mg/m² na semana 1, seguido de 250 mg/m² por semana, durante 7 a 8 semanas, associado à radioterapia (50 a 54 Gy).

Para pacientes com tumor recorrente e/ou doença metastática, não há benefício da associação de cetuximabe ao esquema de quimioterapia convencional, com OR=1,10 (IC 95% 0,75-1,54). Não há aumento significativo da sobrevida global na associação de cetuximabe^{22,23}(B) ao esquema prévio de cisplatina associados à radioterapia (9,2 meses *versus* 8 meses, com p=0,21)²²(B). O uso de cetuximabe somente aumenta o tempo livre de progressão da doença, passando de 2,7 meses com tratamento convencional para 4,2 meses com o cetuximabe; entretanto aumenta o risco de toxicidade, com RR=0,42 (IC 0,21-0,86)²²(B).

Recomendações

- Para pacientes com câncer de laringe T3 ou T4 (minimamente invasivo) com laringe funcionante, para os quais está indicada laringectomia total, recomenda-se quimioterapia concomitante à radioterapia¹⁷(B). Está indicada laringectomia total no câncer com infiltração de cartilagem e/ou extensão extralaringea.

- Para pacientes com estado geral precário, recomenda-se radioterapia isolada ou associada a cetuximabe, sem diferenças significativas na sobrevida do paciente^{22,23}(B). Estudo comparativo de câncer avançado de laringe observa melhores resultados oncológicos com laringectomia total¹⁷(B).
- O que se observou, nas últimas duas décadas, com o uso de radioterapia e quimioterapia, no câncer de laringe, é um decréscimo na sobrevida do paciente, único órgão acometido de câncer com decréscimo de sobrevida nos Estados Unidos¹⁸(B).

4. QUAL É O PAPEL DA CIRURGIA DE RESGATE COMO OPÇÃO TERAPÊUTICA PARA CÂNCER ESTÁDIO III E IV RECIDIVADO LOCALMENTE APÓS RADIOTERAPIA OU RADIOQUIMIOTERAPIA (CIRURGIA DE RESGATE OU PALIAÇÃO)?

Carcinoma espinocelular de laringe, orofaringe e hipofaringe representam menos de 5% dos casos novos de câncer, contudo, estão associados a substancial morbidade, afetando potencialmente funções básicas, como respiração, deglutição e fala. Em um estudo de 336 pacientes com tumor T3-T4N+ nessas topografias, submetidos a radioterapia exclusiva, 108 com doença recidivada foram abordados com cirurgia de resgate de recidiva, sendo que 28% apresentaram complicações, dos quais um terço teve complicações múltiplas. As complicações tiveram relação com o estadiamento do tumor recidivado, estadiamento cervical e margens cirúrgicas obtidas. A sobrevida global a 3 anos foi de 22%²⁴(B).

A laringectomia de resgate após quimioterapia e radioterapia concomitantes é uma opção terapêutica válida. Apesar de não haver estudos

prospectivos randomizados direcionados a responder essa questão, vários trabalhos retrospectivos, incluindo uma meta-análise, demonstram sobrevida em 3 anos de 53% (variando entre 33% e 60%) e sobrevida mediana de 30 meses. Quanto às complicações, fístula faringocutânea é a mais frequentemente encontrada, mas melhora o risco de complicações decorrentes de aspirações²⁵(B).

Em um estudo específico para tumores de laringe em pacientes submetidos a protocolo de preservação de órgão, laringectomia total de resgate foi realizada em 517 pacientes, sendo em 5% em decorrência de aspiração e necrose. A incidência de complicações maiores e menores variou de 52% a 59%, sendo que fístula faringocutânea ocorreu de 15% a 30% nos 3 protocolos de preservação adotados (quimioterapia de indução + radioterapia, radioquimioterapia concomitante e radioterapia exclusiva), sem diferença significativa entre tais grupos. O controle locorregional variou de 69% a 76%²¹(A).

Recomendação

Para pacientes com recidiva local após radioterapia ou radioquimioterapia, recomenda-se cirurgia de resgate, com sobrevida de 3 anos de 53% (33-60%) e sobrevida mediana de 30 meses, sem risco de complicações com aspirações²⁵(B).

5. QUAL É A MELHOR PALIAÇÃO PARA O CÂNCER DE LARINGE FORA DE POSSIBILIDADES TERAPÊUTICAS, IRRESSECÁVEL OU INOPERÁVEL: MEDIDAS DE SUPORTE OU RADIOQUIMIOTERAPIA?

Nas neoplasias de laringe fora de possibilidades terapêuticas, o prognóstico sempre é ruim, e devido a isto, o paciente também sempre terá pior qualidade de vida.

As medidas de suporte paliativas para os pacientes com câncer de laringe avançado (estádios III ou IV) fora de possibilidades terapêuticas se resumem em proporcionar permeabilização das vias aéreas, havendo a necessidade de, muitas vezes, ser realizada a traqueostomia com essa finalidade. Para se oferecer melhor qualidade de vida, pode-se proporcionar uma alimentação suplementar adequada, quer via oral ou por meio de alimentação enteral por sonda e ainda pode ser realizada analgesia, quando necessário²⁶(B).

A qualidade de vida é tida como a diferença entre o que o indivíduo tem e o que ele espera ter. Uma satisfação de bem-estar diária com percepção do paciente de necessidade a ter bem-estar geral^{19,27}(B). Qualidade de vida pode ser mais bem definida quando o paciente não tiver dor, tiver um bom nível de bem-estar emocional e não apresentar depressão^{27,28}(B).

Pacientes que recebem quimioterapia, radioterapia ou combinação das duas modalidades padecem de suas complicações de toxicidade com problemas hematológicos, como anemia, mucosites, xerostomia, náuseas, vômitos, problemas dentários, descamação da pele, má nutrição, pneumonia, e ainda outros eventos não menos importantes^{19,29}(B).

O tratamento com radioterapia isolada para pacientes com estado geral precário é o mais indicado, porém, com taxas de sobrevida em 5 anos menor que 20%. Quimioterapia e radioterapia tornaram-se, então, o tratamento padrão, com cisplatina 100 mg/m² D1, 22,43 associada à radioterapia (dose total de 70 Gy)³⁰(A).

Quimioterapia de indução pode ser considerada, com Docetaxel 75 mg/m² no D1, Cisplatina 75 mg/m² D1 e Fluorouracil 750 mg/m² D1 a D5, em infusão contínua, a cada 21 dias, por até 4 ciclos, seguido por, 4 a 7 semanas após o término da quimioterapia, de radioterapia por 7 semanas, dose total de 70 Gy, concomitante ou não à carboplatina semanal, AUC de 1,5 por 7 semanas durante a radioterapia^{31,32}(B). Esse esquema reduz o risco de morte em 27% (p=0,02), com sobrevida global de 18,8 meses, mas leva a mais quadros de leucopenia e neutropenia³¹(B).

Para tumores metastáticos, o uso de drogas isoladas, como cisplatina, methotrexate e taxanes, produz taxa de resposta entre 15% e 30%, porém sem ganho de sobrevida comprovado³³(D).

Quimioterapia baseada em Cisplatina 100 mg/m² (ou Carboplatina AUC de 5), no D1, Fluorouracil 1000 mg/m² infusional, D1 a D4, e Cetuximabe 400 mg/m², na semana 1, posteriormente 250 mg/m², semanalmente, por um total de 6 ciclos, demonstrou aumento de resposta (36 x 20%, p<0,001) e ganho de sobrevida (10,1 x 7,4 meses p=0,04) quando comparado ao mesmo esquema sem o cetuximabe, avaliando-se todos os tumores de cabeça e pescoço conjuntamente, em pacientes com menos de 65 anos. Avaliando-se somente a população portadora de câncer de laringe, acrescentar cetuximabe não aumenta a sobrevida global, com 8,6 x 8,4 (Hz= 0,99 com IC 95% 0,65-1,51), nem aumenta a sobrevida livre de doença, com 5,4 x 4,1 (Hz=0,67 com IC 95% 0,43-1,03). Cetuximabe leva a anemia, neutropenia, trombocitopenia e aumenta o risco de sepse (15x2, com p=0,02)³⁴(A).

A palição com radioquimioterapia pode proporcionar alguma esperança a esses pacientes em termos de tratamento. Apesar da toxicidade ocasionada pela palição com a radioquimioterapia, mantém-se a anatomia da laringe, proporcionando aos pacientes alimentação por via oral, diminuindo ou tratando a dor caso haja alguma remissão da doença, proporcionando assim melhor qualidade de vida²⁸(B).

Recomendação

Para tumores irresssecáveis fora de possibilidades terapêuticas, o prognóstico sempre é ruim e, devido a isto, o paciente também sempre terá pior qualidade de vida^{19,27}(B). As medidas paliativas quase sempre serão necessárias^{28,31}(B). Recomenda-se quimio com cisplatina 100 mg/m² associada à radioterapia, na dose máxima de 70 Gy^{31,32}(B). Considerar quimioterapia de indução, seguida de radioterapia isolada ou associada à platina, em pacientes com bom estado geral e para os quais há possibilidade de resgate cirúrgico após citoredução³¹(B). O benefício do cetuximabe na sobrevida de portadores de tumores de cabeça e pescoço não existe para câncer de laringe³⁴(A). Em pacientes com metástases à distância com performance status 2, deve-se considerar cuidados paliativos exclusivos.

6. QUAL É A MELHOR FORMA DE REABILITAÇÃO VOCAL DE UM PACIENTE LARINGECTOMIZADO TOTAL (PRÓTESE FONATÓRIA, VOZ ESOFÁGICA, ELETROLARINGE OU FÍSTULA CIRÚRGICA)?

A reabilitação traqueoesofágica, esofágica ou eletrolaringe são semelhantes em termos de inteligibilidade e adaptação psicossocial³⁵⁻³⁷(B), apesar de um estudo controlado observar melhor inteligibilidade e maior preferência dos ouvintes

pela voz traqueoesofágica, porém, não foi considerado o ponto de vista do paciente^{38,39}(B). Um estudo controlado, em que vinte pacientes estavam adaptados tanto com voz traqueoesofágica quanto com voz esofágica, demonstrou que a maioria dos pacientes (70%) preferiu a voz esofágica⁴⁰(B).

Recomendação

O paciente laringectomizado total deve ser sempre reabilitado com uma das três formas de reabilitação possíveis³⁵⁻³⁷(B), com esforço de tentar conseguir a voz esofágica^{38,39}(B), sob o ponto de vista do paciente, com observação dos desejos e expectativas do mesmo.

7. COMORBIDADES PODEM CONTRAINDICAR A OPÇÃO CIRÚRGICA PARA O CÂNCER DE LARINGE?

A escolha do tratamento a ser instituído a um paciente deve ser sempre individualizada. Avaliar o paciente no seu contexto social também é necessário^{41,42}(B)⁴³(D).

Certamente, ao pensar em tratar um paciente com a modalidade cirúrgica, é necessário avaliar sua situação clínica^{41,42}(B). Se um indivíduo possui doença que acarreta alto risco de complicações, ao ser submetido a procedimento anestésico-cirúrgico, algum tratamento alterna-

tivo deverá ser considerado^{41,42}(B). Entretanto, nessa situação de comorbidade clínica, os riscos de complicações para o tratamento combinado de quimio e radioterapia também são altos^{41,42}(B). Dessa forma, o indivíduo deverá ser tratado exclusivamente com radioterapia, com índices menores de cura e controle da doença⁴¹(B).

O tipo de tratamento cirúrgico sobre a laringe também poderá ser influenciado de acordo com a comorbidade do paciente: pacientes com graus mais severos de pneumopatia não deverão ser submetidos a operações que possam levar a broncoaspirações maiores (laringectomias supracrícoideas e supraglóticas)⁴³(D). A desnutrição importante (perda \geq 10% do peso corporal em até 6 meses) é fator preditivo independente de mortalidade e estima-se que mais 7% dos pacientes com câncer de laringe encontram-se nessa situação, o que também poderá contraindicar tratamento cirúrgico⁴²(B).

Recomendação

Comorbidades podem impedir abordagens cirúrgicas⁴³(D). Entretanto, combinações quimioterápicas e radioterápicas também podem ser danosas a pacientes com comorbidades. Radioterapia exclusiva pode ser opção nos casos em que há contraindicação cirúrgica⁴¹(B).

REFERÊNCIAS

1. Ramroth H, Schoeps A, Rudolph E, Dyckhoff G, Plinkert P, Lippert B, et al. Factors predicting survival after diagnosis of laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2011;47:1154-8.
2. Le QT, Takamiya R, Shu HK, Smitt M, Singer M, Terris DJ, et al. Treatment results of carcinoma in situ of the glottis: an analysis of 82 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1305-12.
3. Chen MF, Chang JT, Tsang NM, Liao CT, Chen WC. Radiotherapy of early-stage glottic cancer: analysis of factors affecting prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003;112:904-11.
4. Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO2 laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2010;267:743-50.
5. Sjögren EV, Langeveld TP, Baatenburg de Jong RJ. Clinical outcome of T1 glottic carcinoma since the introduction of endoscopic CO2 laser surgery as treatment option. *Head Neck* 2008;30:1167-74.
6. Eckel HE. Local recurrences following transoral laser surgery for early glottic carcinoma: frequency, management, and outcome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:7-15.
7. Rödel RM, Steiner W, Müller RM, Kron M, Matthias C. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck* 2009;31:583-92.
8. Gallo A, de Vincentiis M, Manciooco V, Simonelli M, Fiorella ML, Shah JP. CO2 laser cordectomy for early-stage glottic carcinoma: a long-term follow-up of 156 cases. *Laryngoscope* 2002;112:370-4.
9. Curioni OA, Carvalho MB, Sobrinho JA, Rapoport A. Resultados oncológicos da laringectomia parcial no carcinoma glótico inicial. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002;68:673-7.
10. Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002027.
11. DiNardo LJ, Kaylie DM, Isaacson J. Current treatment practices for early laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;120:30-7.
12. DeSanto LW. Early supraglottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990;99:593-7.
13. Olthoff A, Steuer-Vogt MK, Licht K, Sauer-Goenen M, Werner C, Ambrosch P. Quality of life after treatment for laryngeal carcinomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2006;68:253-8.
14. Spriano G, Ferrario F, Roselli R, Piantanida R, Antognoni P. Radiation treatment of early stage supraglottic cancer. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1999;116:66-70.
15. Rudert HH, Werner JA, Höft S. Transoral carbon dioxide laser resection of supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1999;108:819-27.
16. Ambrosch P, Kron M, Steiner W. Carbon dioxide laser microsurgery for early supraglottic carcinoma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998;107:680-8.

17. Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1270-6.
18. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1-13.
19. Terrell JE, Fisher SG, Wolf GT. Long-term quality of life after treatment of laryngeal cancer. The Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:964-71.
20. American Society of Clinical Oncology; Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, 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;24:3693-704.
21. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Coper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:44-9.
22. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54.
23. Reeves TD, Hill EG, Armeson KE, Gillespie MB. Cetuximab therapy for head and neck squamous cell carcinoma: a systematic review of the data. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144:676-84.
24. Davidson J, Keane T, Brown D, Freeman J, Gullane P, Irish J, et al. Surgical salvage after radiotherapy for advanced laryngopharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:420-4.
25. Paleri V, Thomas L, Basavaiah N, Drinnan M, Mehanna H, Jones T. Oncologic outcomes of open conservation laryngectomy for radio-recurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Cancer* 2011;117:2668-76.
26. Staton J, Robbins KT, Newman L, Samant S, Sebelik M, Vieira F. Factors predictive of poor functional outcome after chemoradiation for advanced laryngeal cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:43-7.
27. Morton RP. Laryngeal cancer: quality-of-life and cost-effectiveness. *Head Neck* 1997;19:243-50.
28. Trivedi NP, Swaminathan DK, Thankappan K, Chatni S, Kuriakose MA, Iyer S. Comparison of quality of life in advanced laryngeal cancer patients after concurrent chemoradiotherapy vs total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:702-7.
29. Givens DJ, Karnell LH, Gupta AK, Clamon GH, Pagedar NA, Chang KE, et al. Adverse events associated with concurrent chemoradiation therapy in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;135:1209-17.
30. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner Jr H, Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup

- phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.
31. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al; EORTC 24971/TAX 323 Study Group. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
 32. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al; TAX 324 Study Group. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
 33. Kupferman ME, Sturgis EM, Swartz DL et al. Neoplasms of the head and neck. In: Holland Frei Cancer Medicine. 8th ed. People's Medical Publishing House; 2010.
 34. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
 35. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ-preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1395-9.
 36. Tsai TL, Chang SY, Guo YC, Chu PY. Voice rehabilitation in laryngectomees: comparison of daily-life performance of 4 types of alaryngeal speech. *J Chin Med Assoc* 2003;66:360-3.
 37. de Maddalena H, Pfrang H, Schohe R, Zenner HP. Speech intelligibility and psychosocial adaptation in various voice rehabilitation methods following laryngectomy. *Laryngorhinootologie* 1991;70:562-7.
 38. Rosique M, Ramón JL, Canteras M, Rosique L. Discriminant analysis applied to formants of vowels in Castellano dialect during the phonation with prosthesis and esophageal voice after total laryngectomy. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2003;54:361-6.
 39. Merwin GE, Goldstein LP, Rothman HB. A comparison of speech using artificial larynx and tracheoesophageal puncture with valve in the same speaker. *Laryngoscope* 1985;95:730-4.
 40. Quer M, Burgués-Vila J, García-Crespillo P. Primary tracheoesophagea puncture vs esophageal speech. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1992;118:188-90.
 41. Thakar A, Bahadur S, Mohanti BK, Nivsarkar S. Clinically staged T3N0M0 laryngeal cancer: how is it best treated? Definitive radiotherapy with salvage surgery v/s combined surgery and radiotherapy. *J Laryngol Otol* 2000;114:108-12.
 42. Datema FR, Ferrier MB, Baatenburg de Jong RJ. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2011;47:910-4.
 43. Lefebvre JL, Coche-Dequéant B, Degardin M, Kara A, Mallet Y, Ton Van J. Treatment of laryngeal cancer: the permanent challenge. *Expert Rev Anticancer Ther* 2004;4:913-20.