

# Sobrevida nos carcinomas da cabeça e pescoço localmente avançados sujeitos a esvaziamento ganglionar cervical pós quimio-radioterapia - 2000-2010

## Survival in locally advanced head and neck tumors after chemoradiotherapy followed by neck dissection - 2000-2010

João Barosa • Francisco Branquinho • Arnaldo Guimarães

### RESUMO

**Objectivos** – Análise de sobrevida em carcinomas da cabeça e pescoço avançados, sujeitos a tratamento primário com quimio-radioterapia seguida de esvaziamento ganglionar cervical, no IPO Coimbra, entre 2000-2010.

**Desenho do estudo** – Retrospectivo

**Material e métodos** – Análise retrospectiva descritiva de 48 casos. Pesquisa bibliográfica acerca da sobrevida em carcinomas da cabeça e pescoço sujeitos a tratamento com quimio-radioterapia seguida de esvaziamento ganglionar cervical.

**Resultados** – A sobrevida média foi de  $48,6 \pm 35,5$  meses. A sobrevida (Overall Survival) a 3 anos foi de 53,1% e a 5 anos de 30,6%. A percentagem de gânglios com estudo histológico positivo para neoplasia foi de 9,9%.

**Conclusões** – A sobrevida a 3 e 5 anos de carcinomas da cabeça e pescoço avançados, sujeitos a tratamento primário com quimio-radioterapia seguida de esvaziamento ganglionar cervical, no IPO Coimbra, entre 2000-2010, foi de 53,1% e 30,6%.

**Palavras-chave:** Carcinomas da cabeça e pescoço avançados. Quimio-radioterapia. Esvaziamento cervical. Sobrevida.

### ABSTRACT

**Objectives** - Survival analysis in advanced head and neck carcinomas subject to primary treatment with chemoradiotherapy followed by neck dissection from 2000 to 2010 (IPO Coimbra).

**Study design** – Retrospective

**Materials and Methods** – 48 cases retrospective and descriptive study. Literature review on survival in advanced head and neck carcinomas subject to primary treatment with chemo-radiotherapy followed by neck dissection.

**Results** – The median survival was  $48.6 \pm 35.5$  months. Overall survival at 3 and 5 years was respectively 53,1% and 30,6%. About 9,9 % of isolated nodes were histologically positive for malignancy.

**Conclusions** – The Overall survival at 3 and 5 years, in advanced head and neck carcinomas subject to primary treatment with chemo-radiotherapy followed by neck dissection, was respectively 53,1 % and 30,6 %.

**Keywords:** Advanced head and neck carcinomas. Chemo-radiation. Neck dissection. Survival.

### INTRODUÇÃO

O tratamento de carcinoma epidérmico localmente avançado da cabeça e pescoço está longe de estar totalmente definido.<sup>1</sup>

Nos últimos anos, a associação entre quimioterapia (QT) e radioterapia (RT) tem vindo a impor-se enquanto tratamento de primeira linha, tanto em tumores irressecáveis, como na tentativa de preservação de órgão.<sup>2,3</sup> Esta associação apresenta melhoria de controlo loco-regional e da sobrevida global face à RT isolada.<sup>2,4,5</sup> A presença de adenopatias cervicais é um fator de prognóstico chave nestes pacientes, uma vez que, a sua presença se associa a uma redução de 50% na sobrevida livre de doença.<sup>6,7,8</sup>

Estes pacientes frequentemente apresentam doença ganglionar avançada (N2 e N3).<sup>5</sup>

#### João Barosa

Interno ORL - Serviço ORL HUC CHUC

#### Francisco Branquinho

Assistente hospitalar graduado ORL - Serviço ORL IPO Coimbra

#### Arnaldo Guimarães

Diretor de serviço ORL - Serviço ORL IPO Coimbra

#### Correspondência:

João Barosa  
Serviço ORL HUC CHUC, Praceta Mota Pinto 3000 Coimbra Portugal  
239 400 400  
239 482 876  
jpbarsa@gmail.com

Suportes financeiros ou bolsas: Nenhum

O tratamento destas adenopatias através de esvaziamento ganglionar cervical não é consensual, uma vez que, pode ser efectuado antes ou depois da quimio-radioterapia (QTRT).<sup>5</sup> Como tal, o momento, a indicação e extensão do gesto ganglionar, são foco de controvérsia na literatura.

A avaliação de eficácia da terapia com QTRT é feita, em média, 6 a 8 semanas após o seu término. Em caso de indicação, o momento adequado para realizar o esvaziamento ganglionar cervical, será até às 12 semanas após QTRT.<sup>3</sup>

Um dos poucos pontos consensuais nesta área é a ausência de indicação para esvaziamento cervical em casos inicialmente estadiados como N1 e com resposta completa a QTRT.<sup>6</sup>

O risco de resíduo tumoral ou recidiva pós QTRT em casos classificados previamente com N2/N3 é superior a 30%.<sup>5</sup>

Alguns estudos defendem a realização de esvaziamento ganglionar cervical sistemático pós quimio-radioterapia, em doentes com estadiamento inicial N2 e N3, independentemente do resultado do primeiro tratamento<sup>1</sup> Esta abordagem baseia-se no facto de a cirurgia de resgate estar associada a sobrevida livre de doença a 5 anos, de cerca de 9%.<sup>9</sup>

O esvaziamento cervical sistemático tem maior suporte científico para casos N3.<sup>5,6</sup> Nos casos de N2 a indicação cirúrgica está menos estabelecida.<sup>6</sup>

O esvaziamento cervical sistemático é considerado exagerada em estudos, que salientam o facto de a maioria dos relatórios de anatomia patológica destes esvaziamentos não encontrarem doença neoplásica.<sup>5</sup>

Além disso, a distinção entre tecido fibrosado/edemaciado de gânglios linfáticos parcialmente necrosados versus verdadeiras metástases é difícil, principalmente em doentes com tumefacções cervicais volumosas.<sup>5</sup>

Mendenhall encontrou risco de metástases cervicais inferior a 5%, em pacientes com resposta completa ao tratamento.<sup>4</sup>

Artigos mais recentes, tendem a recomendar vigilância em casos de resposta completa ao QTRT, independentemente do estadiamento inicial.<sup>2,3,4</sup>

Além disso, defendem que o gesto ganglionar deve ser reservado para situações de resposta parcial ao tratamento, em que os critérios clínicos, imagiológicos (tradicionalmente a dimensão dos nódulos e presença de necrose) e/ou citológicos forem fortemente a favor da presença de doença ganglionar.<sup>2,3,4,5</sup>

Desta forma, tenta-se cingir a opção cirúrgica aos casos em ela é realmente necessária e com relevante impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes.<sup>5,7</sup>

A opção de esvaziamento sistemático associa-se a possível sobretratamento enquanto a opção de esvaziamento em casos seleccionados tem o risco de subtratamento. Assim sendo exista a necessidade de esclarecimento científico adicional para que se encontre

a melhor opção.

A extensão do esvaziamento é também relevante, uma vez que engloba gestos radicais, radicais modificados, selectivos e superselectivos.

O esvaziamento radical modificado é o padrão associado ao tratamento pós QTRT.<sup>2</sup> Esvaziamentos menos extensos associam-se a morbidade menor.<sup>5</sup> O risco mais elevado de ressecção incompleta, tradicionalmente associado a esvaziamentos mais limitados, tem sido posto em causa.<sup>5</sup>

O conhecimento de vias de extensão linfática dos tumores, em função da localização primária, constituiu um dos principais avanços das últimas décadas. 8 Desta forma é possível definir áreas de esvaziamento prioritário, limitando de forma segura a extensão do esvaziamento.<sup>8</sup> Esta limitação permite um controlo oncológico eficaz, associado a um mínimo de morbidade.<sup>8</sup> A definição da extensão do esvaziamento tendo por base o estadiamento inicial ou o estadiamento pós-quimio-radioterapia é igualmente passível de discussão.<sup>2</sup>

O objectivo deste estudo é a análise de sobrevida em carcinomas de cabeça e pescoço avançados, sujeitos a tratamento primário com quimio-radioterapia seguida de esvaziamento ganglionar cervical, no IPO Coimbra, entre 2000-2010.

## MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo descrito através da análise de ficheiros clínicos.

Os critérios de inclusão foram diagnóstico histológico de carcinoma epidermóide, localização na cabeça e pescoço e tratamento primário com QTRT seguido de esvaziamento ganglionar cervical entre 2000 e 2010.

Os critérios de exclusão incluíram informação incompleta sobre: estadiamento "TNM", sobrevida, seguimento e pesquisa de eventual doença neoplásica a nível dos gânglios colhidos nos esvaziamentos.

Incluíram-se 48 casos.

Foi efectuada pesquisa bibliográfica acerca da sobrevida em carcinomas da cabeça e pescoço sujeitos a tratamento com quimio-radioterapia seguida de esvaziamento ganglionar cervical.

## RESULTADOS

O grupo em análise incluiu 48 casos. (Tabela 1.)

Um dos casos era do sexo feminino e 47 do sexo masculino.

A idade oscilava entre 32 e 67 anos.

A idade média era de 51,5 ± 10,5 anos.

As localizações tumorais em causa englobaram hipofaringe e pavimento oral (11 casos cada), orofaringe (8 casos), nasofaringe (6 casos), língua e supraglote (3 casos cada), rebordo alveolar (2 casos) e laringe (1 caso).

A sobrevida oscilou entre 9 e 124 meses.

A sobrevida média foi de 48,6 ± 35,5 meses.

A sobrevida (Overall Survival) a 3 anos foi de 53,1% e a 5 anos de 30,6%.

**TABELA 1**

Dados gerais

<b>Total de casos</b>	<b>48</b>
Feminino	1
Masculino	47
Idade Média (anos)	51,53 ±10,48
Sobrevida Média (meses)	48,6 ± 35,47
Sobrevida a 24M (31 casos)	63,30%
Sobrevida a 36M (26 casos)	53,10%
Sobrevida a 60M (15 casos)	30,61%

**TABELA 2**

Sobrevida em função do tipo de esvaziamento

Esvaziamento	Nº casos	sobrevida meses	DP
Radical	27	40,7	33,26
Selectivo	21	56,6	35,54

A localização com sobrevida mais elevada foi a base da língua (81,3 meses) e a mais baixa na língua oral (36,7 meses). (Tabela 4.)

Foram isolados 102 gânglios positivos infiltrados por neoplasia, num total de 1032 gânglios identificados. (Tabela 3.)

**TABELA 4**

Sobrevida em função da localização, estadiamento "T" e "N"

Variável	Nº Casos	Sobrevida				
		Média (meses)	DP	24M (%)	36M (%)	60M (%)
<b>Localização</b>						
Hipofaringe	11	47,2	40,6	64	45	45
Pavimento oral	11	40,4	31,5	55	45	27
Orofaringe	8	38,6	19,1	75	63	0
Nasofaringe	6	52,2	44,5	60	50	33
Base da língua	3	81,3	51,4	33	33	33
Língua	3	36,7	31,9	66	33	33
Supraglote	3	72	32,5	66	66	33
Rebordo alveolar	2	72,5	37,5	100	100	66
Laringe	1	37	0	100	100	0
<b>Estadiamento "T"</b>						
t1	9	70,3	39,35	78	78	56
t2	11	42,1	15,1	91	64	9
t3	16	51,2	41,8	75	56	44
t4	12	34,1	29,7	50	33	17
<b>Estadiamento "N"</b>						
N0	2	55,5	61,5	50	50	50
N1	8	71	39	75	75	63
N2	30	47,3	34,3	70	57	30
N3	8	28,4	16,9	38	38	0

**TABELA 3**

Dados sobre gânglios linfáticos

Gânglios	
Positivos para neoplasia	102
Total identificado	1035
% de gânglios positivos	9,9
Média gânglios identificados por caso	27
Média de gânglios positivos identificados por caso	2,6

A percentagem de gânglios com estudo histológico positivo para neoplasia foi de 9,9%. Em média foram encontrados 27 gânglios, por caso. O esvaziamento de tipo radical foi aplicado em 27 casos, ao passo que o tipo selectivo foi executado em 21 pacientes.

A sobrevida média no grupo de esvaziamento radical foi de 40,7 ± 33,26 meses. A sobrevida média no grupo de esvaziamento selectivo foi de 56,6 ± 35,54 meses. (Tabela 2.)

Relativamente ao estadiamento TNM as sobrevidas médias em meses, foram os seguintes:

T1 - 70,3, T2- 42,2 , T3- 51,2 e T4 34,1.

N0 - 55,5 ; N1 - 71; N2 - 47,3 e N3 - 28,4. (Tabela 4.)

Verificaram-se complicações major (necessidade de reintervenção) em 9 casos, o que corresponde a 19% dos pacientes.

## DISCUSSÃO

Nos últimos 20 anos muito tem mudado na terapêutica de tumores avançados da cabeça e pescoço.

O paradigma inicial incluía a sequência de cirurgia seguida de RT.<sup>3</sup>

Várias atitudes têm sido discutidas, relativamente a esvaziamento de eventuais adenopatias cervicais pós QTRT.<sup>3</sup>

1. Esvaziamento sistemático de todos os pacientes;
  2. Esvaziamento sistemático em casos de estadiamento inicial N2/N3, independentemente da resposta ao tratamento;
  3. Esvaziamento cervical sistemático em casos de adenopatias grandes e tumores primários pequenos;
  4. Esvaziamento em casos forte suspeita de adenopatias cervicais pós QTRT (clínica, radiológica e citológica).
- Tendência na literatura mais atual.

Atualmente o tratamento padrão corresponde a QTRT seguido, em caso de necessidade, de cirurgia de resgate (esvaziamento de adenopatias residuais e/ou ressecção de tumor primário residual).<sup>3</sup>

Verifica-se em vários estudos recentes, que a realização de esvaziamento em casos de resposta incompleta a QTRT, reduz o risco de recidiva ganglionar para próximo do risco de doentes com resposta completa ao tratamento.<sup>3,4</sup>

De acordo com o protocolo do IPO Coimbra, apenas se realizaram esvaziamentos cervicais pós QTRT, em caso de forte suspeita clínica e imagiológica de adenopatias. Esta mudança de atitude deve-se ao facto de, segundo a literatura, até 75% dos gânglios linfáticos removidos não apresentam doença neoplásica.<sup>2</sup>

Neste estudo, verificou-se que 90,1% dos gânglios encontrados não apresentavam doença neoplásica, mesmo numa abordagem não sistemática (com base clínica e imagiológica) pós-QTRT.

Verifica-se na literatura que a resposta à QTRT é superior nos tumores da oro/nasofaringe à dos tumores da laringe/hipofaringe. Neste estudo, apenas se verifica sobrevida maior no caso dos tumores na nasofaringe (sem diferença significativa).

A localização com sobrevida mais elevada foi a base da língua (81,3 meses) e a mais baixa na língua oral (36,7 meses).

Os casos sujeitos esvaziamento do tipo selectivo apresentaram sobrevida maior que casos de esvaziamento de tipo radical. Situação que se encontra em discordância com os dados da literatura.<sup>5</sup>

Na literatura registam-se valores de sobrevida média após 5 anos em torno de 36%.<sup>5</sup> Neste estudo encontrou-se um valor inferior (30,6%).

O tempo ótimo para realização de esvaziamento cervical pós QTRT deve acontecer após melhoria de dermatite aguda e antes do estabelecimento de fibrose subcutânea (algures entre 8 e 12 semanas).<sup>3</sup>

A taxa de morbilidade referenciada na literatura situa-se entre 10 a 40% dos casos (cicatrização retardada ou

sequelas neurológicas na maioria dos casos).<sup>3</sup> Neste estudo encontrou morbilidade major em 19 % dos casos.

O ponto fulcral da questão centra-se em definir com exactidão quais as massas cervicais pós QTRT que correspondem a adenopatias com células tumorais viáveis, uma vez que existem casos ambíguos de resposta clínica e radiológica dissociadas.

O exame clínico não é muito preciso na detecção de pequenas adenopatias. Existem gânglios positivos para neoplasia em até 25% dos pacientes com resposta clínica completa.<sup>9</sup>

A ecografia com citologia ecoguiada no final de QTRT tem baixo nível de especificidade.<sup>5</sup>

A TC (Tomografia Computorizada) e a RM (Ressonância Magnética) têm por linha orientadora a pesquisa de massas cervicais, determinação das suas dimensões e da presença ou não de eventual necrose. Estes estudos não são muito consistentes na detecção de adenopatias cervicais pós QTRT (valor preditivo positivo de 53%).<sup>6</sup>

A realização de PET (Tomografia por Emissão de Positrões) 8 semanas após o término de QTRT pode auxiliar na decisão de realizar esvaziamento ganglionar cervical.<sup>5,8</sup> uma vez que pode distinguir doença neoplásica viável de inflamação pós-RT.<sup>3</sup>

Deve salientar-se que a maior parte dos estudos que defendem a realização de esvaziamento cervical sistemático pós QTRT são análises anteriores a 2000, época que a tecnologia PET não estava disponível.<sup>6</sup>

A fusão da informação TC-PET permite ir ainda mais além na detecção de adenopatias cervicais pós QTRT, (comprovado em doentes com estadiamento inicial N2), com sensibilidade de 82%, especificidade de 97%, valor preditivo negativo de 95% e valor positivo de 90%.<sup>6</sup> Como tal, este estudo pode ser considerado factor preditivo para resposta a QTRT, desde que realizado pelo menos 12 semanas após o fim de RT.<sup>6</sup>

No campo da Anatomia Patológica, para além da clássica observação de lâminas coloradas com Hematoxilina-Eosina, têm vindo a ganhar relevância detecção de citoqueratinas, associadas ao carcinoma epidérmoide, por estudo imunohistoquímico e PCR pela técnica de transcriptase inversa. Estas últimas estão particularmente desenvolvidas no estudo de gânglio sentinela, para a detecção de micrometástases (casos N0).<sup>8</sup>

O futuro passa pelo estabelecimento exacto de qual a abordagem multimodal que possa ter impacto na sobrevida dos pacientes com tumores localmente avançados de cabeça e pescoço. Esta avaliação deverá englobar exame clínico e um conjunto de exames complementares. Além dos estudos a realizar, o momento da sua realização é um dos pontos-chave a definir.

Avanços neste campo do conhecimento médico, estão condicionados pela realização de estudos prospectivos, randomizados, com número significativo de doentes e

que considerem a abordagem multimodal anteriormente referenciada.

## CONCLUSÕES

A sobrevida a 3 e 5 anos de carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço avançados, sujeitos a tratamento primário com quimio-radioterapia seguida de esvaziamento ganglionar cervical, no IPO Coimbra, entre 2000-2010, foi de 53,1% e 30,6%.

## Agradecimentos:

Agradecemos a colaboração dos funcionários do Arquivo Clínico do IPO Coimbra.

## Referências bibliográficas:

1. Lango MN, Andrews GA, Ahmad S, Feigenberg S, et al. Postradiotherapy neck dissection for head and neck squamous cell carcinoma: pattern of pathologic residual carcinoma and prognosis. *Head Neck*. 2009 Mar;31(3):328-37.
2. Sandhu A, Rao N, Giri S, He F, et al. Role and extent of neck dissection for persistent nodal disease following chemo-radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: how much is enough? *Acta Oncol*. 2008;47(5):948-53.
3. Vedrine PO, Thariat J, Hitier M, Janot F, et al.; French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou Group. Need for neck dissection after radiochemotherapy. A study of the French GETTEC Group. *Laryngoscope*. 2008 Oct;118(10):1775-80.
4. Forest VI, Nguyen-Tan PF, Tabet JC, Olivier MJ, et al. L. Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck*. 2006 Dec;28(12):1099-105.
5. van der Putten L, van den Broek GB, de Bree R, van den Brekel MW, et al. Effectiveness of salvage selective and modified radical neck dissection for regional pathologic lymphadenopathy after chemoradiation. *Head Neck*. 2009 May;31(5):593-603.
6. Cho AH, Shah S, Ampil F, Bhartur S, et al. N2 disease in patients with head and neck squamous cell cancer treated with chemoradiotherapy: is there a role for posttreatment neck dissection? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Nov;135(11):1112-8.
7. Sewall GK, Palazzi-Churas KL, Richards GM, Hartig GK, et al. Planned postradiotherapy neck dissection: Rationale and clinical outcomes. *Laryngoscope*. 2007 Jan;117(1):121-8.
8. Seethala RR. Current state of neck dissection in the United States. *Head Neck Pathol*. 2009 Sep;3(3):238-45.
9. Hitchcock Y et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy or chemoradiation for base of tongue cancers. *Otolaryngology Head and Neck Surgery* 2007 137 (3) 422-7.