

FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES COM CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDADE ORAL E OROFARINGE SUBMETIDOS À CIRURGIA DE RESGATE

PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF ORAL CAVITY AND OROPHARYNX SUBMITTED TO SALVAGE SURGERY

Helma Maria Chedid¹; Sergio Altino Franzi²;
Rogério Aparecido Deditivis, TCBC-SP³; Josías de Andrade Sobrinho, ECBC-SP³

RESUMO: Objetivo: Avaliar os fatores prognósticos em pacientes com tumores de cavidade oral e orofaringe, após o tratamento cirúrgico inicial, submetidos à cirurgia de resgate. **Método:** Estudo retrospectivo de 276 pacientes inicialmente submetidos ao tratamento cirúrgico associado ou não à radioterapia pós-operatória. Foram excluídos 28 casos por presença de metástase à distância, tumores primários simultâneos e tratamento oncológico prévio. **Resultados:** O seguimento médio foi de 35,3 meses, sendo que 127 pacientes apresentaram recidiva loco-regional e 76 destes foram à cirurgia de resgate. Em 65% casos, os resgates foram em cavidade oral e com predomínio nas recidivas locais exclusivas. Os pacientes com estágio clínico precoce (I e II) tiveram maior indicação de resgate na recidiva loco-regional, assim como as recidivas loco-regionais em estágios clínicos precoces (I e II). A análise multivariada mostrou como fator independente o prognóstico clínico, o sítio anatômico e o estágio clínico da recidiva loco-regional. **Conclusão:** O sítio anatômico e o estágio clínico da recidiva loco-regional são os fatores independentes de prognóstico clínico (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2008; 35(1): 014-017).

Descritores: Carcinoma espinocelular; Boca; Orofaringe; Neoplasias bucais; Cirurgia; Fatores prognósticos.

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular das vias aerodigestivas superiores (VADS) tem, nas recidivas loco-regionais, a principal causa de falha de controle da doença, haja vista que menos de 30% dos pacientes submetidos ao tratamento de resgate apresentam-se vivos e sem doença após três anos¹. A partir do diagnóstico da recidiva, cerca de 50% dos pacientes morreram, em decorrência da ausência de controle loco-regional da doença. Ainda, 70% a 90% desses pacientes apresentam metástases à distância na presença de doença loco-regional ativa^{2,3}.

O tratamento-padrão com intenção curativa nas recidivas loco-regionais é a cirurgia de resgate. Nas recidivas locais precoces (estádios I e II) dos tumores de cavidade oral e orofaringe, é inquestionável que a cirurgia de resgate apresenta os melhores resultados. Por outro lado, as recidivas locais avançadas (estádios III e IV) necessitam de ressecções extensas, muitas vezes, com reconstrução e o controle da doença é pobre no primeiro ano pós-resgate⁴.

A indicação de operação no pescoço em vigência de recidiva depende do tratamento inicial instituído, ou deveria

ser feita nos pacientes submetidos ao esvaziamento cervical seletivo no tratamento inicial e com a recidiva regional dentro do campo previamente esvaziado. O resgate torna-se factível com a realização de uma totalização radical do esvaziamento cervical. Nos pacientes submetidos à irradiação cervical prévia a cirurgia de resgate fica mais difícil pela fibrose do leito operatório, além do sacrifício de estruturas não linfáticas pela presença de ruptura capsular⁵.

Os fatores clínicos, tais como o tamanho do tumor e linfonodos comprometidos à apresentação inicial e à recidiva, a irradiação prévia e o tipo de recidiva loco-regional, além dos fatores histopatológicos, de tratamento e moleculares são responsáveis pelo desenvolvimento das recidivas loco-regionais no carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço e influenciam a indicação da cirurgia de resgate⁵⁻⁷.

As recidivas locais de tumores de cavidade oral apresentaram tendência superior ao resgate cirúrgico e melhores índices de sobrevida global a cinco anos, quando submetidos ao tratamento cirúrgico inicial⁹. Entretanto, a sobrevida livre de doença em cinco anos não demonstrou diferença estatisticamente significativa relacionada ao sítio anatômico da recidiva loco-regional.

1. Mestranda do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – Hospfel, São Paulo; Cirurgiã do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis – Hospfel, São Paulo - SP.
2. Doutor em Medicina pelo Curso de Pós-Graduação de Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Docente do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – Hospfel, São Paulo - SP.
3. 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; Docente do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis – Hospfel, São Paulo - SP.

Recebido em 03/09/2007

Aceito para publicação em 05/11/2007

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis, Hospfel, São Paulo - SP.

A irradiação ionizante no tratamento inicial também interfere na indicação da cirurgia de resgate no tumor primário e no pescoço. Eckardt *et al.*¹⁰, encontraram índices de sobrevida livre de doença em cinco anos pós-resgate cirúrgico de 12% nos pacientes com radioterapia prévia *versus* 37% sem radioterapia.

O objetivo deste trabalho é avaliar os fatores prognósticos em pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe após o tratamento cirúrgico inicial, submetidos à cirurgia de resgate.

MÉTODO

Realizou-se estudo retrospectivo de 276 prontuários médicos de pacientes que preenchiam os critérios de elegibilidade, com diagnóstico de carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe, com intenção de tratamento curativo, admitidos no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis-Hospel, São Paulo, no período de janeiro de 1999 a dezembro de 2005. Os critérios de inclusão foram tratamento com intenção curativa (cirurgia associada ou não à radioterapia) e ausência de tratamento oncológico prévio pela mesma doença da admissão. Os critérios de exclusão utilizados em 28 pacientes foram a presença de segundos tumores simultâneos e sincrônicos e a presença de metástase à distância.

Em relação às complicações no pós-operatório tardio, houve seis óbitos por complicações pós-operatórias, portanto, 276 pacientes com seguimento, sendo que 15 destes tiveram perda de seguimento sem doença na data da última consulta ambulatorial, correspondendo a 5,6% dos casos.

A análise estatística constituiu-se da avaliação das variáveis quantitativas, através dos testes Chi-quadrado e Exato de Fisher.

RESULTADOS

O seguimento médio dos 276 pacientes foi de 35,3 meses, dos quais 25 apresentaram seguimento de até 12 meses e dois pacientes, seguimento inferior a seis meses. Em relação aos aspectos demográficos, 234 (84,8%) eram do gênero masculino e 42 (15,2%) do feminino. Quanto à raça, 205 (74,3%) pacientes eram caucasianos, 49 (17,6%) mulatos e pardos, 10 (3,7%) negros, dois (0,7%) amarelos e 10 (3,7%) de outra etnia. A idade média foi de 54,5 anos (variando de 22 anos a 87 anos).

O estadiamento clínico inicial, segundo a Classificação Internacional dos Tumores AJC-UICC (2002), era I em 26 casos; II em 71 casos; III em 83 casos; e IV em 96 casos. Quanto à distribuição dos pacientes em relação aos sítios anatômicos, 198 (71,7%) casos em cavidade oral e 78 (28,3%) em orofaringe.

No tratamento inicial, os esvaziamentos cervicais foram realizados em 231 pacientes, sendo que 150 foram esvaziamentos cervicais unilaterais e 81 foram esvaziamentos cervicais bilaterais, totalizando 312 esvaziamentos cervicais. Em 45 pacientes, não foi realizado esvaziamento cervical no tratamento inicial. A radioterapia pós-operatória foi realizada

em 121 pacientes no tratamento inicial, com dose variando de 20 a 70,4Gy (média de 60,8Gy). Quarenta e sete pacientes tiveram indicação de radioterapia complementar e sem realização, devido a complicações pós-operatórias e falta de aderência do paciente ao tratamento.

Do total de 276 pacientes, 154 (55,8%) tiveram recidiva loco-regional, metástase a distância e segundo tumor primário e os 122 (44,2%) restantes cursaram com controle loco-regional da doença, no período considerado neste estudo. Dentre os 154 pacientes, 127 apresentaram recidiva loco-regional exclusiva. Destes, 76 foram submetidos à cirurgia de resgate. Os demais foram encaminhados à rádio e à quimioterapia ou diretamente aos cuidados paliativos multidisciplinares.

Em relação ao sítio anatômico da recidiva loco-regional, 37 (29,1%) casos eram da orofaringe e 90 (70,9%) da cavidade oral. Os pacientes submetidos à cirurgia de resgate foram 17/37 (45%) no orofaringe e 59/90 (65%) na cavidade oral (Tabela 1).

Na avaliação dos pacientes com recidiva loco-regional submetidos ao resgate cirúrgico, em relação à irradiação prévia, obteve-se significância estatística nos casos previamente irradiados e submetidos à operação no resgate, em relação aos casos não irradiados no tratamento inicial ($p=0,04$). A distribuição das cirurgias de resgate, de acordo com o tipo e o sítio anatômico da recidiva loco-regional estão exemplificadas na Tabela 2.

O estágio clínico inicial e na recidiva loco-regional demonstraram significância estatística, em relação à realização de cirurgia de resgate ($p=0,01$ e $p=0,0001$, respectivamente).

A análise univariada das variáveis sítio anatômico da recidiva loco-regional, realização de radioterapia prévia, estadiamento clínico inicial e na recidiva estão exemplificados na Tabela 3.

Tabela 1 – Distribuição da cirurgia de resgate com aplicação do teste de Fisher, de acordo com o sítio primário da recidiva loco-regional ($n = 76$).

Variável / Sítio	CR (%)	p
¹ Cavidade oral	65	0,004
Orofaringe	45	

CR – cirurgia de resgate; ¹ – na cavidade oral estão incluídos sete cirurgias de resgate em lábios.

Tabela 2 – Distribuição da cirurgia de resgate, de acordo com o tipo e o sítio anatômico da recidiva loco-regional ($n = 76$).

Tipo de recidiva	Boca(n)	Orofaringe (n)
Local	33	13
Regional	19	4
Locorregional	7	0

No cálculo de análise multivariada, o estágio clínico da recidiva loco-regional e o sítio anatômico da recidiva loco-regional foram fatores determinantes para a realização do tratamento de resgate (Tabela 4).

Na data do último retorno ambulatorial, dentro do período considerado neste estudo, 39 pacientes submetidos ao resgate cirúrgico estavam vivos e sem doença; 30 mortos pela doença (segunda recidiva loco-regional ou metástase a distância); dois mortos por outra causa e cinco vivos e com segunda recidiva loco-regional, fora de possibilidade terapêutica com intuito curativo (Tabela 5).

Tabela 3 - Distribuição da análise univariada dos fatores prognósticos relacionados à cirurgia de resgate, com aplicação do teste de Fisher, n=76.

Variável	p
Sítio anatômico	0,004
EC inicial	0,01
EC recidiva	0,0001
RXT prévia	0,04

EC – estadiamento clínico, RXT – radioterapia.

Tabela 4 – Distribuição da análise multivariada dos fatores preditivos para resgate, com aplicação da regressão logística (const. BO=10,17), n = 122¹.

Variável	Estimado	Standard error	p
ECr	-3,3	1,1	0,005
SA r	-1,7	0,5	0,003
ECi	-0,2	0,6	0,7
RXT	-1,2	0,5	0,01

ECr – estágio clínico da recidiva loco-regional; SA r – sítio anatômico da recidiva loco-regional; EC i – estágio clínico inicial; RXT – radioterapia prévia. ¹ – quatro pacientes foram estadiados em “X”.

Tabela 5 - Distribuição do status do paciente pós-cirurgia de resgate na data da última avaliação, de acordo com o tipo de recidiva e o tipo de tratamento (N = 76).

Recidiva/ Tratamento	VIAS	MOAS	MOCA	VIDO
LCir	25	1	10	3
LCir/Rxt	3	0	4	0
Total	28	1	14	3
RCir	4	1	6	0
RCir/Rxt	5	0	5	2
Total	9	1	11	2
LRCir	1	0	2	0
LRCir/Rxt	1	0	3	0
Total	2	0	5	1

L- recidiva local, R- recidiva regional, LR- recidiva loco-regional. Cir- Cirurgia, Cir/Rxt- Cirurgia e radioterapia pós-operatória. VIAS- Vivo e sem doença, MOAS- morte por outra causa, MOCA- morte pela doença, VIDO- vivo e com doença.

DISCUSSÃO

Em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço, o sítio do tumor primário é um fator prognóstico associado ao resultado da cirurgia de resgate^{10,11}. Neste trabalho, as recidivas loco-regionais de cavidade oral tiveram maior indicação de cirurgia de resgate quando comparadas às recidivas da orofaringe. Uma das causas do maior número de cirurgias de resgate pode ser o diagnóstico realizado com maior facilidade e em estágio clínico precoce, devido à melhor exposição da cavidade oral ao exame loco-regional, com a inspeção associada à palpação, em relação aos sítios de localização mais dorsal, como a região supraglótica da laringe. Esse fato pode associar-se a uma manifestação clínica da recidiva em estágio clínico avançado, reduzindo a probabilidade de tratamento com intenção curativa no resgate.

Além do sítio anatômico da recidiva loco-regional, o tipo de recidiva interfere na indicação de um novo tratamento⁹. As recidivas locais isoladas tiveram maior indicação de tratamento cirúrgico ou de rádio-quimioterapia de resgate em relação às recidivas regionais isoladas. Por sua vez, a presença de recidiva loco-regional concomitante apresentou menor indicação de cirurgia de resgate (31%). Toda recidiva loco-regional é de estágio clínico avançado, haja vista que a presença de linfonodo cervical comprometido pela neoplasia caracteriza o estágio clínico III. Portanto, independente do sítio do tumor primário e do tratamento prévio, a recidiva regional comumente apresenta indicação de radioterapia complementar pós-operatória, quando o resgate for cirúrgico, devido à presença de linfonodos volumosos e/ou a presença de ruptura capsular.

A irradiação prévia interfere na indicação da cirurgia de resgate, tanto no sítio primário quanto no pescoço^{7,10}. Nos pacientes deste estudo não submetidos à radioterapia prévia, a cirurgia de resgate foi indicada em um maior número de vezes. Esse fato pode associar-se à presença de um tumor em estágio clínico inicial precoce que, na vigência de recidiva loco-regional, tem maior probabilidade de um re-tratamento cirúrgico pela presença de uma lesão potencialmente ressecável perante uma ressecção prévia de menor tamanho ou pela presença de uma recidiva regional em pescoço não tratado e, ainda, ausência dos danos teciduais e fibrose do leito pós-operatório, decorrentes da radioterapia pós-operatória. Sendo assim, a não realização de radioterapia como tratamento inicial seria um fator que indicaria maior probabilidade da realização de cirurgia de resgate e, portanto, podendo almejar-se a maior sobrevida livre de doença desses pacientes quando comparados aos pacientes com irradiação prévia.

As recidivas locais aumentam de incidência de acordo com o tamanho do tumor na apresentação inicial¹². Assim, nos pacientes submetidos à irradiação ionizante prévia, espera-se que as recidivas loco-regionais, sejam frequentemente de menor indicação de cirurgia de resgate.

O estágio clínico inicial tem influência no tipo de tratamento do resgate, haja vista que dois terços dos pacientes com recidiva local são de estágio clínico inicial precoce e submetidos à cirurgia de resgate, enquanto que apenas um paciente com recidiva local e estágio clínico inicial avançado foi

submetido à cirurgia de resgate¹³. Nesta casuística, os índices de cirurgia de resgate foram semelhantes e com incidência superior em lesões de estágio clínico precoce ($p=0,01$). As lesões tratadas inicialmente com cirurgia e radioterapia são de estágio clínico avançado e, portanto, com menor probabilidade de um re-tratamento independente da modalidade terapêutica. Todavia, o resultado desalentador nesses casos quanto ao controle da doença pós-resgate, não pode ser uma diretriz para o médico, perante as opções de tratamento na recidiva loco-regional.

A recidiva local em estágio clínico inicial é de tratamento cirúrgico, mesmo em situações com tratamento inicial cirúrgico associado à radioterapia complementar. A realização de tratamento combinado denota doença inicial em estágio clínico avançado. Dado do trabalho que corrobora esta afirmação é que 78,6% dos casos de recidivas em estágio clínico precoce eram de apresentação inicial avançado. Entretanto, é possível que uma recidiva local precoce tenha alcançado seu

limite de ressecabilidade na cirurgia inicial impossibilitando o re-tratamento cirúrgico. Mesmo assim, uma lesão menor é potencialmente candidata à cirurgia de resgate, em relação às recidivas locais extensas. Nos pacientes portadores de recidiva loco-regional de estágio clínico avançado, a indicação de tratamento de resgate, em especial as cirurgias de resgate, tem outros fatores que devem ser considerados: o tratamento prévio, o tempo de recidiva após tratamento inicial, o estado geral do paciente, a morbimortalidade da cirurgia, a necessidade de reconstrução, as seqüelas funcionais e estéticas, a reabilitação fonoaudiológica e a qualidade de vida.

Concluimos que nos pacientes com recidiva loco-regional do carcinoma epidermóide de cavidade oral e orofaringe, submetidos no tratamento inicial à cirurgia e radioterapia pós-operatória, os fatores prognósticos de resgate cirúrgico foram sítio anatômico, estágio clínico na recidiva loco-regional e irradiação ionizante prévia.

ABSTRACT

Background: To assess the prognostic factors in the patients with tumors of oral cavity and oropharynx previously operated, and undergoing salvage surgery. **Methods:** Retrospective study of 276 patients treated with surgery associated or not with postoperative radiation therapy. The patients were excluded when they presented with distant metastasis, second primary tumors or previous oncological treatment. **Results:** The average follow-up was 35.3 months, and 127 patients developed loco-regional relapses, from which 76 were considered candidates for salvage surgery. In 65% of the patients, the salvage surgery was in the oral cavity due to the higher predominance of exclusive local relapse. The main indications of salvage surgery were in patients with early clinical stage (I/II) and loco-regional relapses. The independent clinical prognostic factors in the multivariate analysis were the site of tumor and the clinical stage of loco-regional relapse. **Conclusion:** The tumor site and the clinical stage of loco-regional relapse were the independent clinical prognostic factors.

Key words: Carcinoma, Squamous Cell; Mouth; Oropharynx; Mouth neoplasms; Surgery; Prognostic factors.

REFERÊNCIAS

- Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 1993;328(3):184-94.
- Kotwall C, Sako K, Razack MS, Rao U, Bakamjian V, Shedd DP. Metastatic patterns in squamous cell cancer of the head and neck. *Am J Surg*. 1987;154(4):439-42.
- Nishijima W, Takooda S, Tokita N, Takayama S, Sakura M. Analyses of distant metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck and lesions above the clavicle at autopsy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993;119(1):65-8.
- Ganly I, Kaye SB. Recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck: Overview of current therapy and future prospects. *Ann Oncol*. 2000;11(1):11-6.
- Ridge JA. Squamous cell cancer of the head and neck: surgical treatment of local and regional recurrence. *Semin Oncol*. 1993;20(5):419-29.
- Leemans CR, Tiwari R, van der Waal I, Karim AB, Nauta JJ, Snow GB. The efficacy of comprehensive neck dissection with or without postoperative radiotherapy in nodal metastases of squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Laryngoscope*. 1990;100(11):1194-8.
- Jones KR, Lodge-Rigal RD, Reddick RL, Tuddor GE, Shockley WW. Prognostic factors in the recurrence of stage I and II squamous cell cancer of the oral cavity. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(5):483-5.
- Wong LY, Wei WI, Lam LK, Yuen APW. Salvage of recurrent head and neck squamous cell carcinoma after primary curative surgery. *Head Neck*. 2003;25(11):953-9.
- Eckardt A, Barth EL, Kokemueller H, Wegener G. Recurrent carcinoma of the head and neck: treatment strategies and survival analysis in a 20-year period. *Oral Oncol*. 2004;40(4):427-32.
- Lydiatt DD, Robbins T, Byers RM, Wolf PF. Treatment of stage I and II oral tongue cancer. *Head Neck*. 1993;15(4):308-12.
- Tu GY, Tang PZ, Jia CY. Horizontovertical laryngectomy for supraglottic carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;117(3 Pt 1):280-6.
- Yuen AP, Wei WI, Wong SH, Ng RW. Local recurrence of carcinoma of the tongue after glossectomy: patient prognosis. *Ear Nose Throat J*. 1998;77(3):181-4.
- Pearlman NW. Treatment outcome in recurrent head and neck cancer. *Arch Surg*. 1979;114(1):39-42.

Como citar este artigo:

Chedid HM, Franzi AS, Dedivitis RA, Andrade Sobrinho J. Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma espinocelular de cavidade oral e orofaringe submetidos à cirurgia de resgate. *Rev Col Bras Cir*. [periódico na Internet] 2008; 35(1). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>

Endereço para correspondência:

Helma Maria Chedid
Hospital Heliópolis – HOSPHEL
Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Rua Cônego Xavier, 276
04231-030 São Paulo - SP
E-mail: hosphele.cpg@terra.com.br