

Epidemiological assessment and therapeutic response in hypopharyngeal cancer

Avaliação epidemiológica e da resposta terapêutica no câncer da hipofaringe

Ali Amar¹, Otávio Alberto Curioni², Diógenes Lopes de Paiva³, Abrão Rapoport⁴, Rogério Aparecido Dedivitis⁵, Claudio Roberto Cernea⁶, Lenine Garcia Brandão⁷

Keywords:

epidemiology;
hypopharyngeal
neoplasms;
neoplasm staging;
squamous cell
carcinoma;
survival analysis.

Palavras-chave:

análise de sobrevida;
carcinoma de
células escamosas;
epidemiologia;
estadiamento de
neoplasias;
neoplasias
hipofaríngeas.

Abstract

Despite the low incidence, diagnostic and therapeutic advances, hypopharyngeal cancer still has high mortality. **Objective:** To evaluate retrospectively the epidemiological profile and response to surgery and radiation/chemotherapy of patients with hypopharyngeal cancer. **Method:** We reviewed the medical records of 114 patients treated between 2002 and 2009 in a tertiary hospital with histopathological diagnosis of squamous cell carcinoma. **Results:** The mean age of the patients was 57 years, 94.7% were males and 5.3% females, 98.2% were smokers and 92% consumed alcohol; 72% are illiterate or did not complete first grade schooling. The main complaints were: neck node (28%), pain and dysphagia (22%), odynophagia (12.2%), dysphonia (7.8%). The clinical staging was: I (1.7%), II (3.5%), III (18.4%), IV (76.3%). The treatment was carried out with radiotherapy and chemotherapy alone in 35%, with mean 2-year survival of 20% and 5-year survival of 18%; surgery followed by radiotherapy and chemotherapy in 22.8% with 2-year survival of 60.0% and 5 years of 55.0%; chemotherapy alone in 2.6%, and 39.4% without treatment. **Conclusion:** Most patients already had advanced clinical stages and independent of the treatment option, had a low survival rate, confirming the poor prognosis of this neoplasm.

Resumo

Apesar da baixa incidência, avanços diagnóstico e terapêutico, o câncer de hipofaringe ainda possui elevada mortalidade. **Objetivo:** Avaliar retrospectivamente o perfil epidemiológico e a resposta à cirurgia e rádio/quimioterapia de pacientes portadores de câncer de hipofaringe. **Método:** Foram analisados prontuários de 114 pacientes atendidos entre 2002 e 2009 em um hospital terciário com o diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide. **Resultados:** A idade média dos pacientes foi 57 anos; 94,7% eram do sexo masculino e 5,3%, do feminino; 98,2% eram tabagistas e 92% etilistas; 72% analfabetos ou com 1º grau incompleto. As queixas principais foram: nódulo cervical (28%), dor e disfagia (22%), odinofagia (12,2%), disfonia (7,8%). O estágio clínico foi: I (1,7%), II (3,5%), III (18,4%), IV (76,3%). O tratamento foi realizado com rádio e quimioterapia exclusivas em 35%, com sobrevida média em 2 anos de 20% e 5 anos de 18%, cirurgia seguida de rádio e quimioterapia em 22,8% com sobrevida em 2 anos de 60,0% e 5 anos 55,0%, quimioterapia exclusiva em 2,6%, e 39,4% sem tratamento. **Conclusão:** A maioria dos pacientes já apresentava estádios clínicos avançados e, independentemente da opção terapêutica, apresentam baixa sobrevida, confirmando mau prognóstico desta neoplasia.

¹ Doutor em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela Universidade Federal de São Paulo UNIFESP (Assistente do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis).

² Docente Livre pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos, Fundação Lusiada, Santos/SP. (Chefe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo. Cirurgião de Cabeça e Pescoço do Hospital São José da RBBP, São Paulo).

³ Médico residente do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis.

⁴ Docente Livre pelo Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Diretor Técnico de Departamento de Saúde do Hospital Heliópolis, São Paulo. Cirurgião de Cabeça e Pescoço do Hospital São José da RBBP, São Paulo).

⁵ Professor Livre-Docente. Supervisor do Grupo de Laringe do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Médico).

⁶ Professor Associado do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

⁷ Professor Titular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, São Paulo, Brasil.

Endereço para correspondência: Rogério Aparecido Dedivitis. Rua Cônego Xavier, nº 276. São Paulo - SP. Brasil. CEP: 04231-030.

Tel: (13) 8193-5000. E-mail: dedivitis.hns@uol.com.br; dedivitis@usp.br

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) do BJORL em 24 de março de 2013. cod. 10827.

Artigo aceito em 29 de abril de 2013.

INTRODUÇÃO

O carcinoma espinocelular de hipofaringe é relativamente raro e tem o pior prognóstico de todos os tumores de cabeça e pescoço, particularmente os localizados no recesso piriforme, que é o local mais frequente de origem na hipofaringe^{1,2}. Segundo dados norte-americanos do *National Cancer Data Base*, essa afecção corresponde a 4% de todos os tumores da cabeça e pescoço e 7% de todas as malignidades do trato aerodigestivo superior³. Segundo dados nacionais do INCA, corresponde a 30% dos tumores de faringe, possui predominância do sexo masculino e 80% localizam-se no recesso piriforme⁴. Dentre os fatores de risco principais, estão o tabagismo e etilismo, que separadamente têm efeitos específicos significantes na hipofaringe, além de possuírem um efeito sinérgico estatisticamente significativo segundo vários autores⁵ e, como fatores de risco complementares, temos a síferopenia e a sífilis⁴.

Ocorre alta incidência de casos avançados já na apresentação inicial, comparado a outros sítios da cabeça e pescoço como a laringe⁶, mostrando metástases à distância e, principalmente, metástases regionais, que podem ser a primeira manifestação clínica da doença⁷. Ainda dados do Ministério da Saúde revelam que 23% do pacientes apresentam-se em estágio clínico III e 72% em estágio IV⁴, o que leva esses pacientes a uma sobrevida média por estágio em cinco anos de 56% e 32%, respectivamente⁴.

As razões para esse pobre prognóstico são diversas: a hipofaringe é uma área silenciosa, os pacientes geralmente possuem um mau estado clínico geral e nutricional, disseminação submucosa é característica nesses casos, notória propensão para desenvolvimento de metástases regionais e à distância, além de capacidade de invasão direta de órgãos adjacentes da cabeça e pescoço⁸. Devido ao referido prognóstico, o baixo estado nutricional à admissão e a grande ocorrência de segundos tumores primários que, em conjunto, levam a uma diminuição considerável da sobrevida global, a decisão terapêutica torna-se um dilema⁹.

Em nosso serviço, o tratamento padrão é cirurgia parcial ou radioterapia para os casos T1 e T2 e faringolaringectomia para os casos T3 e T4, com protocolo de preservação reservado para os casos de laringe funcional. Pelos fatores inerentes à doença e ao seu portador já citados e pelas armas terapêuticas à disposição, as decisões baseiam-se, principalmente, em: administrar agentes quimioterápicos mais ou menos potentes; realizar a radioterapia em campo alargado ou em campo estreito; e realizar uma ressecção cirúrgica mais extensa, seguida pela reconstrução necessária ou uma ressecção menos extensa¹⁰.

Ainda sobre o tratamento, vale salientar que, a despeito de disponibilidade de agentes quimioterápicos mais potentes no mercado, modalidades de radioterapia mais direcionadas, aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas e, principalmente, das possibilidades de reconstruções, exames de imagem mais acurados e melhor compreensão da fisiopatologia da doença¹⁰, não se conseguiu reverter esses avanços em melhora da sobrevida global, ratificando a dificuldade em selecionar o melhor tratamento para cada caso.

O objetivo deste trabalho é fazer uma avaliação epidemiológica dos pacientes admitidos em um hospital terciário com diagnóstico de carcinoma epidermoide de hipofaringe, sua relação com os fatores de risco, bem como uma análise da sobrevida de acordo com o tratamento instituído.

MÉTODO

Foi realizado um estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermoide de hipofaringe atendidos entre 2001 e 2009 em um hospital terciário, com confirmação anatomopatológica, sendo excluídos os tumores de outros sítios com extensão para hipofaringe, além de lesões suspeitas e segundos tumores desta região sem confirmação patológica.

O presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição na qual foi realizado, sob o nº 71/2000.

RESULTADOS

Foram selecionados 114 pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermoide de hipofaringe. A faixa etária dos pacientes variou de 38 a 81 anos, com idade média de 57 anos, ocorrendo predominância do sexo masculino, com 108 homens (94,7%) e apenas oito mulheres (5,3%).

A queixa principal à apresentação foi nódulo cervical em 28% dos casos, seguido por dor e disfagia (22%), odinofagia (12,2%), disfonia (7,8%) e sensação de corpo estranho (6,1%), podendo ocorrer manifestação inicial de mais de um sintoma concomitante. O tempo médio entre o início da queixa principal e a admissão ao serviço foi de 5,4 meses (variando de um a 24 meses).

Em relação ao estágio clínico à apresentação inicial: 1,7% com estágio I; 3,5% com estágio II; 18,4% estágio III; e 76,3% com estágio IV. Dentre os fatores de risco principais, foi verificado que 98,2% eram tabagistas e 92% etilistas. Com relação ao grau de escolaridade, 72% eram analfabetos ou apresentavam o 1º grau incompleto.

Em relação ao tratamento, a cirurgia foi a escolha inicial em 26 pacientes (22,8%), seguida de radioterapia. As curvas de sobrevida livre de doença e global deste grupo

foram realizadas com o uso do método de Kaplan-Meier e estão apresentadas, respectivamente, nas Figuras 1 e 2. A sobrevida global média neste grupo em dois anos foi de 47,5% e, em cinco anos, de 37,5%.

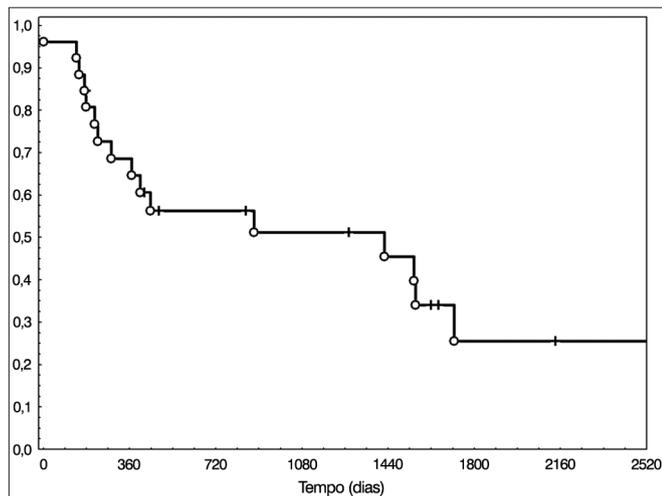


Figura 1. Sobrevida livre de doença nos pacientes tratados com cirurgia seguida de radioterapia.

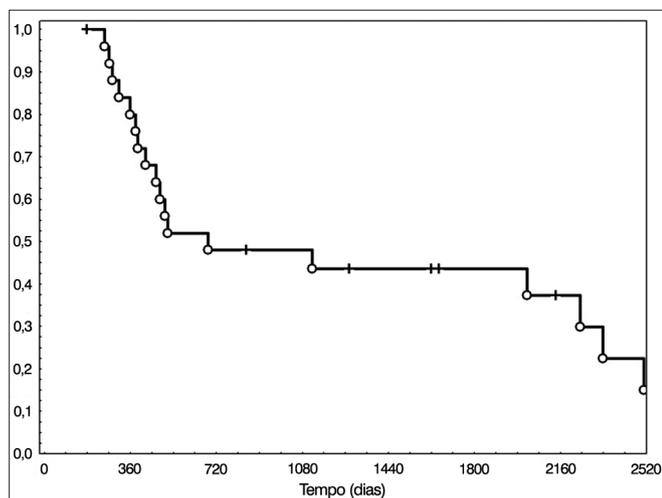


Figura 2. Sobrevida global nos pacientes tratados com cirurgia seguida de radioterapia.

Rádio e quimioterapia concomitantes foi o tratamento de escolha inicial em 40 pacientes (35%) e as curvas de sobrevida livre de doença e global desse grupo, também desenvolvidas por meio do método de Kaplan-Meier, estão apresentadas, respectivamente, nas Figuras 3 e 4. A sobrevida global em dois anos foi 40% e, em cinco anos, 20%.

Quimioterapia paliativa foi realizada em três pacientes. Quarenta e cinco pacientes (39,4%) ficaram sem tratamento. Deste último grupo, 18 foram a óbito antes do início do tratamento previsto ou não tinham condições clínicas para nenhuma forma terapêutica e 27 não retornaram após a primeira consulta ou após o encaminhamento à radioterapia.

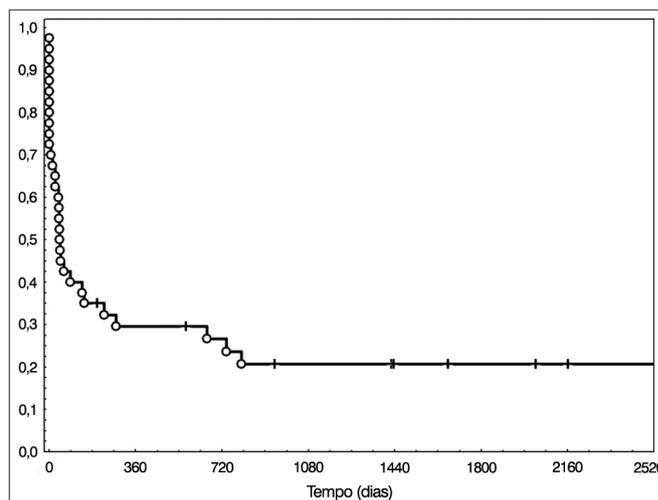


Figura 3. Sobrevida livre de doença no grupo tratado com rádio e quimioterapia.

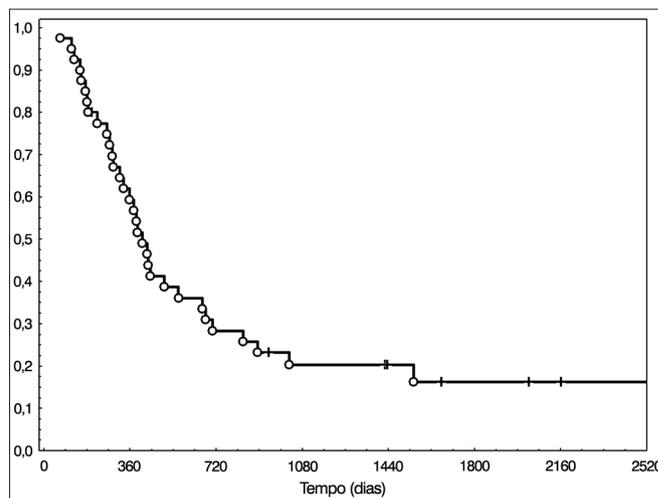


Figura 4. Sobrevida global no grupo tratado com rádio e quimioterapia.

DISCUSSÃO

Este foi um estudo retrospectivo monoinstitucional no qual foram avaliados pacientes com diagnóstico confirmado de carcinoma epidermoide de hipofaringe. Com relação aos dados epidemiológicos apresentados, há uma concordância com a literatura vigente em relação ao predomínio masculino e maior prevalência em adultos maiores que 45 anos³. Atualmente, ocorre um aumento na incidência dessa doença em mulheres, apesar de seu comportamento e prognósticos semelhantes aos casos em homens. Em relação à idade, sua apresentação mais tardia correlaciona-se com o longo histórico de exposição aos principais carcinógenos, que são o tabaco e o álcool, também compatível com os dados epidemiológicos vigentes⁵.

A prevalência dos sintomas iniciais, bem como sua distribuição, demonstra algumas peculiaridades da anatomia e do comportamento da doença, pois tumores iniciais

podem crescer no interior do recesso piriforme sem causar queixas obstrutivas significativas e levam os pacientes a só apresentar tardiamente sintomas de obstrução da via aerodigestiva e dor decorrente de infiltração neural², bem como os padrões de disseminação submucosa da lesão associados à rica rede linfática levam precocemente à presença de metástases cervicais¹¹, demonstrado nos resultados do relato e identificação de nódulos cervicais como primeiro sinal e sintoma mais frequente (28%).

Devido à grande disseminação linfática e ao caráter silencioso dos casos iniciais previamente relatados, verifica-se alta incidência de diagnósticos com estádios clínicos avançados, mostrando, de acordo com os nossos dados, que 94,7% já se apresentaram nos estádios III e IV, contribuindo para o baixo prognóstico e sobrevida da doença.

Com relação ao tratamento, pela grande incidência de casos avançados, este geralmente é executado de forma combinada, podendo ser cirurgia seguida de radioterapia ou rádio e quimioterapia concomitantes. Em relação à cirurgia, esta pode ser uma faringectomia parcial, realizada em casos selecionados devido ao íntimo contato dessa região com a laringe e a necessidade de ressecção com margem oncológica englobar esta região, executada em nossa casuística em apenas um paciente via faringotomia. A mais comumente empregada é a faringolaringectomia com uso de retalho ou não para reconstrução da via digestiva, a depender do acometimento da parede posterior da hipofaringe e, por último, a faringolaringoesofagectomia, nos casos de envolvimento do esôfago cervical, requerendo reconstrução com jejuno ou confecção de tubo gástrico.

Complementando a cirurgia, temos o esvaziamento cervical, geralmente realizado em conjunto, pela alta incidência de metástase cervical. Em alguns casos, indica-se o esvaziamento eletivo contralateral que, principalmente nos casos de pescoço positivo ipsilateral e lesões que cruzam a linha média, agregam menor índice de recidiva regional sem, contudo, alterar significativamente a sobrevida global¹². Vale considerar que, independentemente do paradigma terapêutico, não foram detectados melhores resultados.

Na nossa casuística, a cirurgia foi empregada como tratamento inicial em 22,8% dos casos, levando a uma sobrevida média em dois anos de aproximadamente 50% com estabilização e nova queda aos cinco anos, apresentando aproximadamente 40% neste período. Considerando os aspectos nutricionais geralmente precários desses pacientes, as demais comorbidades inerentes aos mesmos, as possíveis complicações que uma cirurgia de grande porte pode acarretar nessas circunstâncias, associados ao longo processo de recuperação e reabilitação, além da baixa sobrevida global, devemos individualizar a indicação dessa intervenção, mesmo sendo a opção com os melhores resultados em controles oncológicos¹³ e ser o tratamento de escolha em nosso serviço.

Já a radioterapia foi realizada como escolha inicial em 35% dos casos, sempre concomitante à quimioterapia, que potencializa o efeito do primeiro tratamento. Em alguns pacientes de nossa casuística, foi utilizado esquema de quimioterapia neoadjuvante, frequentemente com cisplatina e 5-fluoracil que, apesar de, em alguns estudos, não modificar a sobrevida¹⁴, pode ser preditivo de resposta à rádio e quimioterapias. Ainda na ausência de resposta parcial, sinaliza uma menor resposta à rádio e quimioterapia¹⁵ e leva a modificar a proposta por uma intervenção cirúrgica. Em relação à sobrevida desse grupo, temos aproximadamente 25% em dois anos e 20% em cinco anos, demonstrando pior resultado quando comparado ao grupo submetido à cirurgia inicialmente.

Esses resultados podem ser decorrentes de um viés de seleção, pois como o nosso protocolo para os casos avançados é cirurgia seguida de radioterapia e a maioria dos pacientes já se apresentam com estádios III e IV, tendemos a encaminhar à radioterapia os pacientes que possuam algum critério de irresscabilidade, como invasão de fáscia pré-vertebral ou acometimento importante de carótida interna, ou que possuam comorbidades que contraindicam à cirurgia, além de outras comorbidades, como a frequente desnutrição, que acompanham estes pacientes, que também não deve ser contraindicação absoluta à cirurgia¹⁶, mas sem o devido suporte e manejo multidisciplinares traz a este procedimento riscos inaceitáveis.

Considerando algumas características já citadas inerentes aos pacientes e ao tumor, três pacientes foram submetidos à quimioterapia paliativa sem demais complementações terapêuticas e 45 pacientes ficaram sem tratamento, em um total de 39,4% de nossa casuística, corroborando ainda mais a agressividade da doença, bem como a multiplicidade de fatores envolvidos na decisão de tratar ou não estes pacientes e na última possibilidade que tratamento seria mais efetivo e menos danoso possível a esse grupo.

Outro fator importante é o nível socioeconômico e o suporte familiar dos pacientes que, em sua maioria, vivem na pobreza e sem condições mínimas de manter a higienização, cuidados de suporte indicados a depender do tratamento, bem como a sua adesão ao mesmo, sendo este mais um item a ser considerado na condução destes casos e também influenciando no sucesso na terapêutica escolhida¹⁷.

CONCLUSÃO

Considerando a grande mortalidade desse tumor, a frequência de doença avançada à apresentação inicial e a grande morbidade de ambas as formas de tratamento disponíveis, a decisão terapêutica do carcinoma de hipofaringe continua sendo um desafio. Devido à necessidade de avaliação multifatorial desses pacientes, uma

análise individual deve ser realizada, bem como deve ser considerada a experiência cirúrgica da equipe, além da disponibilidade de recursos para que, assim, se escolha a melhor conduta terapêutica para cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Sewnaik A, Hoorweg JJ, Knegt PP, Wieringa MH, van der Beek JM, Kerrebijn JD. Treatment of hypopharyngeal carcinoma: analysis of nationwide study in the Netherlands over a 10-year period. *Clin Otolaryngol*. 2005;30(1):52-7. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.2004.00913.x>
2. Gourin CG, Terris DJ. Carcinoma of the hypopharynx. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004;13(1):81-98. [http://dx.doi.org/10.1016/S1055-3207\(03\)00122-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1055-3207(03)00122-4)
3. Hoffman HT, Karnell LH, Funk GF, Robinson RA, Menck HR. The National Cancer Data Base Report on cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(9):951-62.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Carcinoma epidermóide de cabeça e pescoço. Condutas do INCA/MS. *Rev Bras Cancerol*. 2001;47(4):361-76.
5. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer*. 1988;41(4):483-91. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.2910410403>
6. Spector JG, Sessions DG, Haughey BH, Chao KS, Simpson J, El Mofty S, et al. Delayed regional metastases, distant metastases, and second primary malignancies in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx. *Laryngoscope*. 2001;111(6):1079-87. <http://dx.doi.org/10.1097/00005537-200106000-00028>
7. Amar A, Dedivitis RA, Rapoport A, Quarteiro AL. Indication of elective contralateral neck dissection in squamous cell carcinoma of the hypopharynx. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(4):493-6. <http://dx.doi.org/10.1590/S1808-86942009000400004>
8. Wahlberg PC, Andersson KE, Biörklund AT, Möller TR. Carcinoma of the hypopharynx: analysis of incidence and survival in Sweden over a 30-year period. *Head Neck*. 1998;20(8):714-9. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0347\(199812\)20:8<714::AID-HED9>3.0.CO;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0347(199812)20:8<714::AID-HED9>3.0.CO;2-2)
9. Tateda M, Shiga K, Yoshida H, Saijo S, Yokoyama J, Nishikawa H, et al. Management of the patients with hypopharyngeal cancer: eight-year experience of Miyagi Cancer Center in Japan. *Tohoku J Exp Med*. 2005;205(1):65-77. <http://dx.doi.org/10.1620/tjem.205.65>
10. Wei WI. The dilemma of treating hypopharyngeal carcinoma: more or less: Hayes Martin Lecture. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128(3):229-32.
11. Werner JA, Dünne AA, Myers JN. Functional anatomy of the lymphatic drainage system of the upper aerodigestive tract and its role in metastasis of squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2003;25(4):322-32. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.10257>
12. Ferlito A, Shaha AR, Buckley JG, Rinaldo A. Selective neck dissection for hypopharyngeal cancer in the clinically negative neck: should it be bilateral? *Acta Otolaryngol*. 2001;121(3):329-35. <http://dx.doi.org/10.1080/000164801300102671>
13. Chu PY, Wang LW, Chang SY. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the hypopharynx: analysis of treatment results, failure patterns, and prognostic factors. *J Laryngol Otol*. 2004;118(6):443-9. <http://dx.doi.org/10.1258/002221504323219572>
14. Lewin F, Damber L, Jonsson H, Andersson T, Berthelsen A, Biörklund A, et al. Neoadjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized phase III study. *Radiother Oncol*. 1997;43(1):22-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140\(97\)01922-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0167-8140(97)01922-1)
15. Altundag O, Gullu I, Altundag K, Yalcin S, Ozyar E, Cengiz M, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy or radiotherapy alone in the treatment of locoregionally advanced resectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients. *Head Neck*. 2005;27(1):15-21. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20107>
16. Chen MK, Souba WW, Copeland EM 3rd. Nutritional support of the surgical oncology patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5(1):125-45.
17. Chu KP, Shema S, Wu S, Gomez SL, Chang ET, Le QT. Head and neck cancer-specific survival based on socioeconomic status in Asians and Pacific Islanders. *Cancer*. 2011;117(9):1935-45. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25723>