



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O papel da radioterapia em tumores T1 e T2 das cordas vocais

Francisca Machado de Matos Ribeirinho Soares

Junho'2019



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

O papel da radioterapia em tumores T1 e T2 das cordas vocais

Francisca Machado de Matos Ribeirinho Soares

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Junho'2019

Resumo

O carcinoma laríngeo (CL) é o tumor maligno mais frequente dos tumores da cabeça e do pescoço, sendo o carcinoma epidermoide (SCC) do andar glótico aquele com maior prevalência. Apesar do impacto na morbimortalidade mundial, tem um prognóstico favorável aquando em estádios iniciais. Pela sua sintomatologia precoce consegue ser diagnosticado e tratado atempadamente.

Torna-se essencial perceber qual a melhor forma de abordar os doentes, sob um ponto de vista terapêutico. Sendo o prognóstico tão favorável, quando bem tratados, é preponderante perceber qual o melhor esquema terapêutico, de que modo a que fiquem, não só livres de doença, mas também, que mantenham a laringe e sua função.

A radioterapia (RT) é uma das principais formas de tratamento do SCC em estadio inicial, e tem vindo a mostrar muito boa relação cura/ preservação de órgão e função, sendo por isso, o objeto de estudo deste trabalho.

Palavras-Chave: Carcinoma epidermoide glótico, radioterapia, cura e função vocal.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Laryngeal carcinoma (LC) is the most frequent malignant tumor of the head and neck, being squamous cell carcinoma (SCC) of the glottic floor the most prevalent. Despite the negative impact on the morbimortality worldwide, it has a favorable prognosis if treated in early stages. Thanks to its early symptomatology, it can be diagnosed and treated in a timely manner.

It is essential to understand the best therapeutic approach. Since the prognosis is so favorable if patients are well treated, it's preponderant to come up with therapeutic schemes that allow patients not only to be disease free, but also give them the possibility to maintain the larynx and its function.

Radiotherapy (RT) is one of the main forms of treatment of SCC in early stage and has been showing very good healing / preservation of organ and function, being therefore the object of study of this paper.

Key Words: Squamous cell glottic carcinoma, radiotherapy, vocal function.

This Paper expresses the opinion of the author, not the FML's.

Índice

| | |
|---|----|
| 1. Introdução: | 5 |
| 2. CL- Visão Geral | 6 |
| 2.1. Etiologia | 6 |
| 2.2. Fisiopatologia:..... | 7 |
| 2.3. Diagnóstico: | 8 |
| 2.4. Estadiamento:..... | 10 |
| 3 Tratamento com RT | 11 |
| 3.1. RT - Visão Geral | 11 |
| 3.1.1 RT convencional | 13 |
| 3.1.2 RT com irradiação corda única | 13 |
| 3.1.3. RT de intensidade modelada | 13 |
| 3.2. RT e a sua Eficácia..... | 14 |
| 3.2.1. Técnica adequada | 14 |
| 3.2.2. Esquemas terapêuticos | 15 |
| 3.2.3. Controlo de qualidade de fonação e deglutição..... | 16 |
| 3.4 Efeitos secundários..... | 17 |
| 3.5 Fatores de pior prognóstico e Risco de Recidiva | 18 |
| 3.4.1 Fatores inerentes ao doente | 18 |
| 3.4.2 Fatores inerentes ao tratamento..... | 19 |
| 4. Conclusão..... | 20 |
| 5. Bibliografia | 21 |

1. Introdução:

O Cancro laríngeo (CL) e, mais especificamente, o carcinoma das cordas vocais (CCV), encontra-se englobado no grupo dos Tumores da Cabeça e Pescoço (TCP), representando a maioria dos mesmos ^{[1] [2] [3] [4]}. É também a segunda neoplasia mais comum das vias respiratórias, a seguir ao cancro do pulmão ^[5]. O CL é dos tumores mais frequentes da Europa ^[6] e representa 2,4% de todas as neoplasias mundialmente ^[7]. Ressalva-se que na realidade Portuguesa, representa quase 12% de todas as neoplasias sólidas no sexo masculino ^[8].

Relativamente à classificação histológica, o Carcinoma epidermoide (SSC) é o principal tipo histológico ^{[6] [9] [10]} e a grande maioria dos tumores ascende do andar glótico ^{[1] [2] [3] [4] [9] [10] [11] [12]}.

O seu pico de incidência médio é aos 65 anos. Apresenta uma maior prevalência no sexo masculino ^{[6] [7] [10] [13] [14]}, no entanto, o rácio tem vindo a decrescer com o passar dos anos, devido ao aumento de incidência no sexo feminino ^{[10] [14]}.

Apesar da sua incidência ter vindo a diminuir nos últimos anos ^[15], quando não detetado e tratado em estádios iniciais tem um impacto considerável na morbimortalidade ^{[10] [13] [16]}.

Pela sua sintomatologia precoce, é detetado em estádios iniciais ^{[4] [17]} tendo um prognóstico bastante favorável. Apresenta taxas de controlo loco regional, sobrevida global e específica de doença entre 80 e 90% ^{[1] [2] [6] [15] [16] [18]}.

2. CL- Visão Geral

2.1. Etiologia

A causa concreta do CL não se encontra totalmente esclarecida, no entanto, sabe-se que está associada ao aparecimento de lesões pré-malignas da mucosa. Pensa-se que todo o processo começa pela proliferação celular descontrolada, levando ao desenvolvimento de hiperplasia, com posterior displasia e em última instância carcinoma. Como potenciadores da carcinogénese temos fatores comportamentais/ ambientais e genéticos.

Relativamente aos primeiros, a grande correlação estabelecida é com o consumo de tabaco e álcool. As mutações ocorrem quer pela imunossupressão causada pelo tabaco, quer pelos principais agentes carcinogénicos que ele contém, nomeadamente, os hidrocarbonetos policíclicos e as nitrosaminas [6] [9] [10]. Relativamente ao álcool, este é também um potenciador da carcinogénese, tendo um efeito sinérgico ao do tabaco [10] [15]. Erros dietéticos e má nutrição, também estes associados ao consumo crónico de álcool são também fatores de risco [10] [19]. Existe uma relação entre infeções por HPV, 16 e 18 [10], principalmente em doentes jovens, HIV, Epstein Barr, Herpes Simplex [10].

Associa-se a outras patologias como DRGE [10], malformações anatómicas, síndrome Plummer- Vinson [18] e estados de imunodepressão. A inalação de calor e vapor, exposição a radiação ionizante, asbestos, níquel, sílica e outros químicos também constituem fatores de risco, mesmo na ausência de consumo de tabaco ou álcool [10].

De ressaltar ainda a associação entre o consumo de marijuana e o aparecimento de SSC em doentes mais jovens [20].

Por fim temos ainda fatores genéticos como pré-disposição familiar devido a mutações em genes protetores que perdem função ou genes promotores que ganham função, havendo um desequilíbrio no desenvolvimento celular. Os principais genes identificados e relacionados com o SCC são o TP53, CDKN2A, FAT1, EGFR, NOTCH1 e ainda alterações na via de sinalização PI3K [21].

2.2. Fisiopatologia:

Quanto maior for o índice replicativo de uma célula, maior é a probabilidade de esta sofrer mutações. Contudo, o organismo tem mecanismos compensatórios que corrigem os erros ao nível do DNA para que as mutações não tenham repercussões de maior impacto. No entanto, havendo uma exposição continuada a agentes potenciadores de mutações vai haver um desequilíbrio e o organismo não será capaz de corrigir todos os erros ocorridos. Desta forma, mutações sucessivas vão-se acumulando. Inicialmente ocorre hiperplasia dos tecidos com aumento da replicação celular que potencia de novo mais mutações. Assim, a exposição crónica da mucosa laríngea a carcinogénicos e a acumulação de sucessivas mutações, não corrigidas, leva ao posterior desenvolvimento de displasia e atipia celular e eventual evolução para carcinoma com total destruição da organização celular normal dos tecidos.

Assim, com o uso crónico do tabaco e do álcool, a junção da imunossupressão com a agressão constante da mucosa potencia mutações sucessivas não reparadas que levam em última instância ao CL.

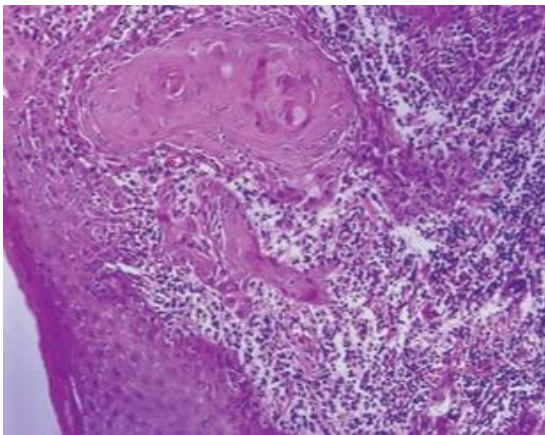


Fig. 1– Hiperplasia sugestiva de malignidade

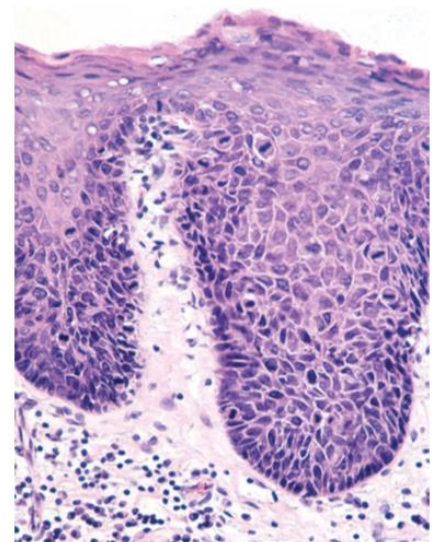


Fig. 2– Displasia com atipia celular

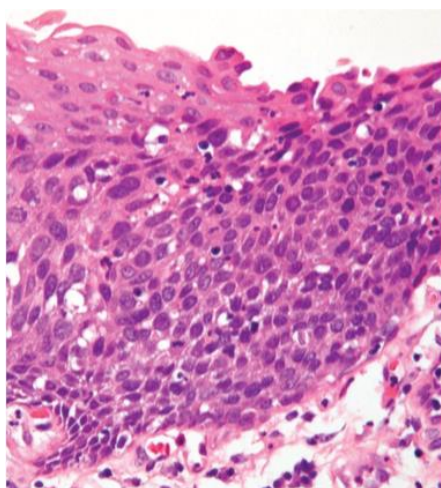


Fig. 3– Carcinoma in situ

Já relativamente à infeção por HPV, o DNA viral vai ser integrado no genoma celular, e por sua vez, vai levar a uma sobreexpressão das proteínas E6 e E7, oncogênicas, que atuam ao nível da p53, pRB, NOTCH, entre outros, levando a uma ativação da cascata celular e proliferação descontrolada [22] .

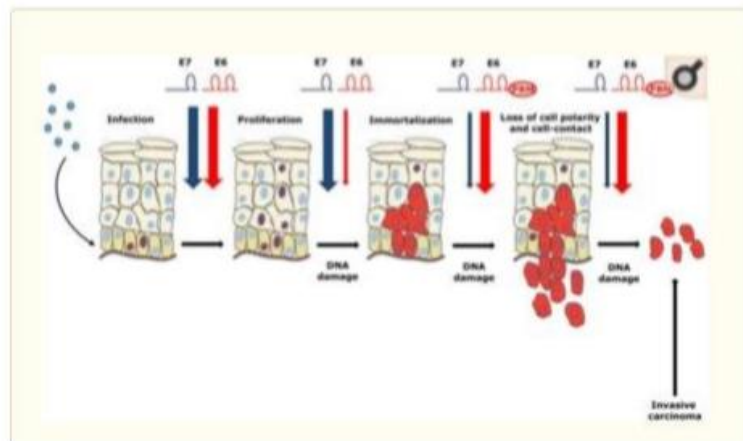


Fig. 4 – Mecanismo fisiopatológico de infeção pelo vírus HPV que leva a lesão celular e carcinoma

2.3. Diagnóstico:

A abordagem mais eficaz para esta patologia é a prevenção e o diagnóstico precoce. A grande vantagem no diagnóstico precoce deve-se ao facto de se encontrarem os tumores em estádios potencialmente curáveis e com possível preservação da função do órgão. Grande parte dos SCC glóticos são detetados em estadios iniciais pela sintomatologia que causam [7] [9] [10] [17]. Tendo em conta a clínica os doentes são referenciados dos Cuidados de Saúde Primários para uma consulta de especialidade de Otorrinolaringologia, onde são avaliados e estudados. Havendo a suspeita de CL procede-se a uma marcha diagnóstica. Geralmente o doente apresenta sintomas arrastados e persistentes de disfonia ou tosse, com antecedentes pessoais de abuso de tabaco e possivelmente de álcool também. Quando há dor referida a outras estruturas como otalgia ou disfagia a probabilidade de haver extensão para outras zonas além do andar glótico já é maior.

Deve ser feito o exame físico completo aos ouvidos, nariz, cavidade bucal e orofaringe [6]. Inicialmente é realizada a inspeção da mucosa laríngea e cordas vocais. Tal é possível recorrendo-se à laringoscopia ou nasolaringoscopia, avaliando assim a mobilidade das cordas vocais. A biópsia deve ser efetuada para que o tipo histológico tumoral seja também apurado. Posteriormente e sob anestesia geral, com endoscópio rígido é possível efetuar-se um estudo mais pormenorizado da laringe (0°, 30°, 70° 120°) [23]. Simultaneamente, e se suspeita de gânglios envolvidos, juntamente com a biópsia da lesão deve ser requisitada também biópsia por aspiração com agulha fina a esses mesmos nódulos adjacentes suspeitos. Para tumores T1 e T2 glóticos, imagens em corte transversal de CT ou RMN são uteis para perceber se houve envolvimento da comissura anterior ou do córtex da cartilagem tiroideia (T3/T4), percebendo assim a profundidade do atingimento tumoral. Permite averiguar também se houve invasão das porções sub ou supraglóticas.

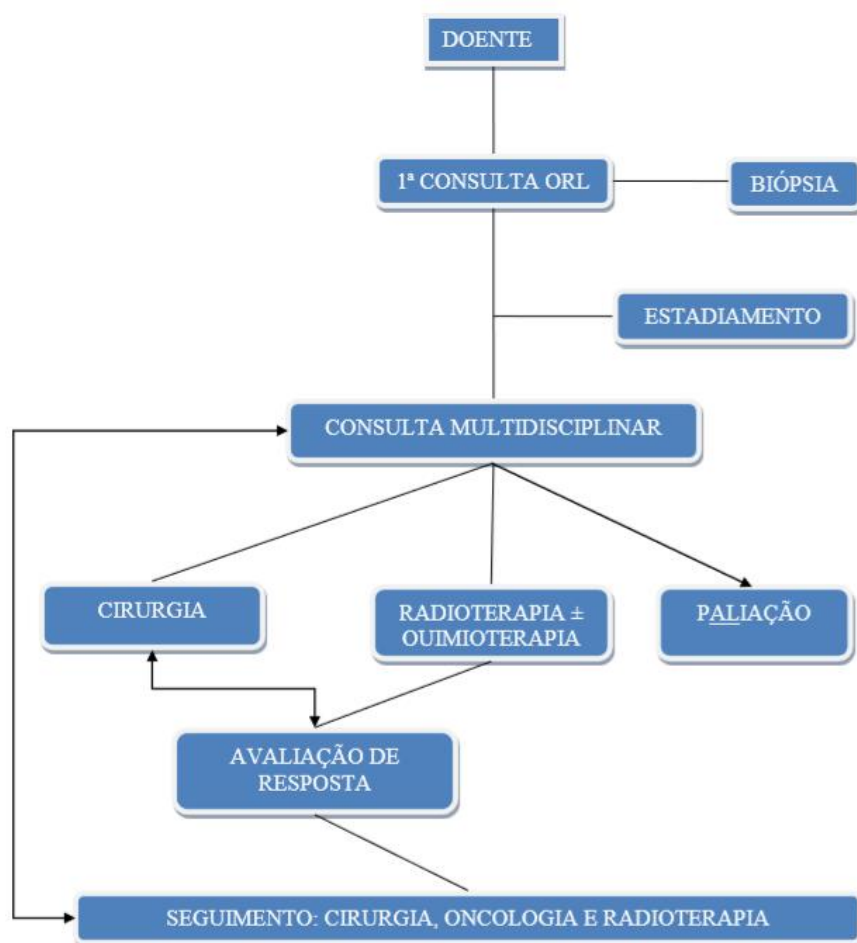


Fig. 5 – Gestão do doente com suspeita/diagnóstico de carcinoma laríngeo

2.4. Estadiamento:

Após todos os exames serem feitos e resultados obtidos e possível efetuar-se o estadiamento correto do doente, tendo por base o estadiamento clínico, anatómico e anatomopatológico.

Assim, conclui-se que para o estadiamento completo é necessário o resultado da biopsia a confirmar a malignidade, a observação por parte do médico ORL da lesão com recurso ao endoscópico, a realização de TAC/ RMN para perceber a extensão da lesão, RX ou TC tórax bem como EDA para excluir invasão de outras estruturas ou existência de lesões síncronas, análises laboratoriais com particular relevo para função hepática e renal e por fim

Posto isto, relativamente aos tumores glóticos, considera-se um T1 aquele tumor limitado apenas à corda vocal, podendo ou não envolver a comissura anterior ou posterior, apresentando normal mobilidade da corda, sendo T1a apenas numa corda e oT1b em ambas. Já o T2 envolve as cordas e que compromete a sua mobilidade, podendo estender-se à porção sub ou supraglótica. N0 não apresenta invasão ganglionar e M0 não apresenta invasão de órgãos à distância.

| Glottis | |
|---------|--|
| T1 | Tumour limited to vocal fold(s) (may involve anterior or posterior commissure) with normal mobility |
| | T1a. Tumour limited to one vocal fold |
| | T1b. Tumour involves both vocal folds |
| T2 | T2a. Tumour extends to supraglottis and/or subglottis with normal vocal fold mobility |
| | T2b. Tumour extends to supraglottis and/or subglottis with impaired vocal fold mobility |
| T3 | Tumour limited to larynx with vocal fold fixation and/or invades paraglottic space, and/or with minor thyroid cartilage erosion (e.g. inner cortex) |
| T4a | Tumour invades through the thyroid cartilage or invades tissues beyond the larynx, e.g. trachea, soft tissues of neck, including deep/extrinsic muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus and styloglossus), strap muscles, thyroid and oesophagus |
| T4b | Tumour invades prevertebral space, mediastinal structures or encases carotid artery |

Fig. 6 – Classificação TNM segundo AJCC e as Guidelines Multidisciplinares do Reino Unido

3 Tratamento com RT

Os objetivos do tratamento são conseguir o melhor resultado possível, ou seja, controlo e cura da patologia oncológica, preservando, no entanto, o órgão ^{[15] [18] [23]} e suas funções: fonação, auxílio deglutição e na respiração ^{[1] [2] [7] [9] [12]}. Devem ser alcançados com o mínimo de complicações possíveis para o doente ^{[2] [24] [25]}.

A seleção do tratamento é individual para cada doente, devendo ser discutida em equipa e com o próprio ^{[16] [23]}. Deve ser tido em conta o tumor, ou seja, tipo histológico, sua localização, tamanho, o seu impacto na função vocal e deglutição do doente, e ainda as comorbilidades e condições psicossociais do doente ^{[10] [12] [23] [26]}. As preferências do doente devem também ser ouvidas, bem como a opinião do cirurgião, oncologista, radiologista, patologista, equipa de enfermagem, nutrição, medicina dentária e psicologia. Deve ainda ser reforçada a importância da cessação tabágica com o recurso a consultas para o mesmo efeito ^[15]. É preponderante que os doentes, antes de iniciarem qualquer tipo de tratamento, façam um estudo do seu comprometimento vocal e deglutição, bem como qualidade de vida, de forma a perceber o impacto que o tumor tem antes da terapêutica, bem como avaliar a progressão da doença e o sucesso ou não do tratamento no futuro ^{[12] [15]}.

É cada vez mais consensual entre a comunidade médica que a RT em monoterapia ^[23] é uma opção viável e eficaz no tratamento de SCC em estadios iniciais, pela capacidade curativa e possibilidade de preservar a laringe e a sua função ^{[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [9] [10] [11] [12] [15] [16] [17] [18] [24] [25] [26] [27] [28] [29] [30]}

3.1. RT - Visão Geral

As células, quando saudáveis, dividem-se a um ritmo adequado, ao contrário das tumorais, que proliferam a um ritmo descontrolado. A radioterapia tem como princípio o uso de radiação de alta energia como o raio X, Gama, e próteos para irradiar as células cancerígenas, originando defeitos ao nível do DNA, induzindo a sua morte. É uma técnica indolor. Tem um efeito local, não causando por isso efeitos deletérios sistémicos no

restante organismo saudável. As células saudáveis à margem tumoral que possam ser afetadas pela radiação geralmente recuperam e voltam a ter a sua função restaurada.

Recorre ao uso de radiação de elevada energia com capacidade de ionizar átomos, fazendo-os perder elétrons, tornando-os assim moléculas biologicamente instáveis. Este processo torna as células cancerígenas vulneráveis e passíveis de serem eliminadas.

A radiação é produzida e enviada ou através de Máquinas de radioterapia Externa, que usam como radioisotopo de eleição o cobalto-60 (EBRT), ou através dos Aceleradores Lineares (LINACs) que usam radiação X. A radiação é medida em Gray (Gy), e representa a quantidade de energia de radiação ionizante adsorvida, ou seja, a dose de radiação, por unidade de massa.

A radiação, a nível do DNA celular provoca danos diretos e indiretos, sendo os segundos mais comuns. Estes ocorrem aquando do contato da radiação com a água em volta das células alvo, reagindo, libertando-se radicais livres. Estes mesmos radicais reagem com oxigénio produzindo radicais superóxidos, ainda mais tóxicos. O objetivo da radiação ao danificar o DNA tumoral é provocar lesões, DNA Doublestrand breaks, que permitam que a morte celular. Este processo é facilitado pela fase M do ciclo celular, quando os cromossomas se encontram a dividir. Ressalva-se que as células tumorais têm um fator de replicação maior, com mais ciclos e maior sensibilidade à radiação.

Considerando o pool de células que constitui o tumor, prevê-se que nem todas se encontram na mesma fase do ciclo, não estando suscetíveis de igual forma à radiação. Para contrariar, fraciona-se a dose total de radiação do tratamento em vários dias. Ao fracionar-se o tratamento dá-se a possibilidade às células saudáveis marginais ao tumor, também afetadas e que possam ter sofrido DBSs de recuperarem, pois têm boa capacidade regenerativa comparativamente às tumorais. Assim, os fundamentos do fracionamento assentam no princípio dos 4Rs: Reparação, Repopulação, Reagrupamento e Reoxigenação. As células saudáveis têm um poder de reparação superior ao das células tumorais, sendo que o fracionamento permite que entre sessões estas se regenerem. Repare-se que nem todas as células tumorais expostas as radiações morrem. Algumas ficam apenas danificadas, continuando a proliferar, mas não a uma velocidade maior do que o estrago causado pela fração que as danificou - Repopulação [23]. As células saudáveis também contrabalançam este crescimento com o seu normal desenvolvimento.

O reagrupamento garante que a cada sessão há diferentes células tumorais na fase M, havendo sempre células tumorais a serem destruídas. Por fim, a reoxigenação permite que a cada sessão haja uma nova sensibilidade celular à radiação. Tal facto é possível uma vez que inicialmente são destruídas células ricas em oxigénio, que posteriormente vai reoxigenar células mais centrais ao tumor, previamente em hipoxia e por isso menos suscetíveis à radiação, pelo facto de reagirem menos com os radicais livres e não formarem compostos tão tóxicos para as células. Desta forma, a cada sessão, há sempre oxigénio a ser libertado, havendo sempre eficácia do tratamento.

3.1.1 RT convencional

É distribuída por um campo que se estende pelos seguintes limites: osso hioide superiormente, limite inferior da cartilagem cricoideia inferiormente, 1 cm externamente à pele do doente anteriormente e 1 mm anteriormente à face anterior do corpo vertebral posteriormente ^[6]. Encontra-se geralmente mais associada a efeitos secundários e é mais utilizada em tumores com dimensões superiores.

3.1.2 RT com irradiação corda única

Consiste numa técnica de RT que cinge a radiação apenas à corda vocal afetada, minimizando ao máximo o atingimento dos tecidos saudáveis adjacentes, nomeadamente a corda vocal contra lateral. Esta técnica é possível com o recurso a CT em 4 dimensões. Desta forma é possível ter-se um controlo local da doença, mantendo uma boa função orgânica com capacidade vocal intacta ^[6].

3.1.3. RT de intensidade modelada

RT de intensidade modelada (IMRT) permite dosear a radiação apenas ao local tumoral, minimizando ao máximo o atingimento dos tecidos saudáveis adjacentes ^[16], nomeadamente a corda vocal contra lateral e as artérias carotídeas. Desta forma é possível

ter- se um controlo local da doença, mantendo uma boa função orgânica com capacidade vocal intacta, ausência de disfagia e de edema aritnoideu ^[6]. Previne- se assim eventos cerebro-vasculares ^[11]. Poupa ainda as glandulas parotídeas, contribuindo também para uma melhoria da disfagia pós RT ^[10].

3.2. RT e a sua Eficácia

A eficácia pode ser efetivamente mesurada ao fim de 5 anos, caso o doente esteja livre de doença. São fatores a ter em conta não só as taxas de sobrevida global e especifica para a doença, mas também a taxa de recidiva e o número de complicações decorrentes da RT. A qualidade de vida após o tratamento não pode ser descorada, nem os custos dos tratamentos ignorados ^[25].

A RT apresenta taxas de controlo local superiores a 80% segundo a grande maioria dos autores ^{[2] [4] [9] [10] [11] [12] [18] [24] [25] [27] [28] [31]} bem como taxas de sobrevida global e associadas à doença muito promissoras, 90% ou superior, ao fim de 5 e 10 anos ^{[4] [12] [28] [29] [30] [31]}. Existem vários fatores que contribuem para que esta forma terapêutica tenha sucesso, nomeadamente, aqueles relacionados com a execução da técnica nas melhores condições possíveis e esquemas terapêuticos adequados.

3.2.1. Técnica adequada

Antes de se iniciar o tratamento os doentes são submetidos a TCs de forma a que medições exatas dos tumores sejam feitas para que se ajuste o tipo, ou seja, a dose de radiação, e direção, isto é, a angulação dos feixes da radiação a ser usada. É feito um molde para a cabeça e ombros do doente, para que estes se mantenham sempre na mesma posição, sendo a radiação posteriormente distribuída pelo local do tumor e suas margens. É preponderante que todas as condições possíveis de serem controladas pelos técnicos sejam asseguradas para que um melhor resultado seja obtido.

3.2.2. Esquemas terapêuticos

Todos os doentes, após serem corretamente diagnosticados e estadiados devem ser acompanhados por uma equipa multidisciplinar que estará encarregue de orientar o seu esquema terapêutico. Os esquemas de RT tem por base a escolha da radiação utilizada e a sua dosagem, o fracionamento da mesma e o tempo total de tratamento.

Estas variáveis conforme diferentes estudos, autores e análises retrospectivas podem variar, no entanto, há um consenso em relação a valores de referência que, pela eficácia demonstrada, podem e devem servir de guia para futuros esquemas terapêuticos.

Assim, relativamente ao tipo de radiação usada durante o tratamento, relativamente aos isotopos radioativos, o Cobalto- 60 apresenta, os melhores resultados, sendo hoje em dia o mais usado na prática clínica. Já comparando os resultados usando Cobalto, raio X 4MV e 6MV existem discrepâncias consoante os estudos, havendo aqueles que assumem que existem diferença entre radiações [28] e aqueles que negam diferenças significativas [24]. No entanto, em todos eles, os resultados favoráveis com controlos locais superiores a 90%.

Relativamente à dose total de radiação (DTR), sabendo que o SSC é um tumor sólido epitelial, segundo vários autores doentes, sujeitos a DTR superiores apresentam melhores resultados quando comparados com aqueles sujeitos a doses menores. Assim, em média, a radiações estão compreendidas entre 60- 80 Gy [4] [10] [11] [16] [18] [24] [28] [31], fracionadas em sessões com doses entre 1.8 e 2 Gy mínimo, para garantir eficácia terapêutica, sendo que para os T2 a DTT deve ser sempre superior comparativamente aos Tis e T1 [10] [11] [28]. Ressalva- se que frações superiores a 3 Gy são mais tóxicas para as cordas vocais. Desta forma, o doseamento deve ser feito em consciência, não sendo inferior a 2 nem superior a 3, para que se consiga otimizar a função vocal pós RT [7]. Para além da DTR, é importante saber como a fracionar. Tal como a DTR é mais eficaz com valores superiores, também as doses por fração, segundo a bibliografia, devem seguir o mesmo princípio. Ressalva- se que o fracionamento não deve comprometer o tempo total de tratamento (TTT) ao aumentar muito a sua duração.

A RT fracionada é uma opção tentadora do ponto de vista terapêutico uma vez que permite que o TTT seja assegurado ou até encurtado, sem que a DTR seja comprometida

– hipofracionamento (HF) ^{[4] [12] [16] [18] [24] [31]}. Espera-se que o TTT seja menor à custa de mais frações em cada semana, ou seja, esquemas bidiários ^{[24] [31]}, ou à custa de dosagens de radiação superiores em cada fração- HF ^{[4] [32]} Esta modalidade permite um melhor controlo local da doença ^[16]. Ao reduzir-se o esquema terapêutico em uma semana, sem alterar a DTR, o outcome aumenta em 9% ^[32]. Na grande maioria dos estudos não houve um aumento significativo de efeitos adversos relacionados com a toxicidade da radiação em maior dosagem por fração.

3.2.3. Controlo de qualidade de fonação e deglutição

Por fim, um fator muito importante que contribui para se avaliar a eficácia deste tratamento é a preservação do aparelho vocal e da deglutição. Estas funções pós tratamento podem e devem ser avaliadas recorrendo-se a diferentes técnicas.

Para avaliar a disfagia recorre-se a técnicas de fibroscopia e laringoscopia ^[15]. A disfagia é então avaliada pré e pós tratamento. Após tratamento, e com recurso a MFR muitos doentes conseguem melhorar também queixas de disfagia.

Para avaliar a qualidade vocal existem três possibilidades: análise subjetiva, percetual e objetiva. Relativamente à primeira, esta pode ser avaliada com o recurso ao The Voice Handicap Index (HVI), que demonstra o impacto socio-económico e ambiental que as alterações vocais têm nos doentes, entre outros ^{[3] [4] [7] [22]}. Relativamente à análise percetual usa-se a escala GRBAS ou a VPA ^{[7] [30]}. Por fim, relativamente à objetiva, método menos invasivo, pode ser avaliada por programas de computador que avaliam a frequência, amplitude, timbre e ruído glótico ^[7].

A RT tem mostrado resultados promissores na preservação da qualidade vocal após o tratamento bem como na melhoria da rouquidão em muitos doentes, inicialmente provocada pelo tumor ^{[4] [7] [25] [29]}, com particular destaque IMRT ^[27].

Apesar de não consensual, alguns estudos, evidenciaram que o tratamento com Laser obteve resultados superiores relativamente à qualidade vocal quando comparados com RT ^{[32] [30]}.

3.4 Efeitos secundários

O tratamento com RT inevitavelmente leva a alterações vocais, influenciando negativamente e de forma significativa o quotidiano e a qualidade de vida dos doentes [33]. Estas são causadas por processos fibróticos e edema das cordas pela RT [7] [22] [33]. De forma a combater as mesmas, os doentes devem ser submetidos a programas de reabilitação vocal (RV), que incluem exercícios de relaxamento, respiração, postura e fonação [13]. Apesar de nem todos os doentes beneficiarem com estas intervenções, existem estudos que mostram efeitos benéficos e melhoria na qualidade vocal com a RV [7] [33] [34] [35].

A RT, neste local do corpo, tem um efeito nocivo nos dentes e gengivas, podendo surgir mucosites [31]. Há também o risco de disfagia quer para sólidos quer para líquidos, havendo desnutrição e perda de peso. As lesões cicatrizam com o término do tratamento, no entanto, a disfagia, também pela lesão das glândulas salivares e diminuição da produção de saliva crónica, tende a persistir no tempo. Como complicação da disfagia pode haver aspiração de conteúdo alimentar com consequentes complicações pulmonares/infeciosas. É essencial que os doentes sejam vistos por um médico dentista de forma a controlarem possíveis infeções e que façam exercícios promovidos pela medicina física e de reabilitação para promover e melhorar a deglutição.

A exposição a radiação pode levar à destruição cartilaginosa do órgão, nomeadamente da cartilagem aritnoideia [6] [7] [9]. Pode haver ainda edema persistente por vários meses, levando a um estreitamento laríngeo, sendo necessária uma traqueostomia pós RT [7] [25] [28].

Está também documentada a associação da RT com a estenose carotídea e o aumento do risco de AVC's. [6] [7] [11] sobretudo se DDT a partir de 50 Gy [27].

Outros efeitos secundários do tratamento são a xerostomia e dermatites [4] [7] [16] [31], rouquidão, ageusia, hipoacusia e hipotireoidismo. [4] [9] [27]

3.5 Fatores de pior prognóstico e Risco de Recidiva

Apesar de a RT ser um tratamento eficaz, existem recidivas. Estas, em mais de 95% dos doentes ocorrem nos primeiros 5 anos após o término da última sessão [25]. As recidivas, na sua maioria, ocorrem no local do tumor primário [14][29]. Foram identificados por vários estudos e autores inúmeros fatores de pior prognóstico, sendo uns inerentes ao doente e outros ao tratamento.

3.4.1 Fatores inerentes ao doente

Relativamente aos inerentes ao doente, são fatores de pior prognóstico o género, consumo tabágico, alterações analíticas, diversas comorbilidades, e várias características tumorais.

O sexo masculino está associado a maiores taxas de incidência da patologia e a piores respostas terapêuticas.

Quando mais idosos os doentes, pior será a resposta no que diz respeito à recuperação da capacidade vocal, quer pela perda de elasticidade dos tecidos, quer pela diminuição da capacidade pulmonar que ajuda no processo de formação do som [7].

O tabaco [4][7][15][23] e o álcool [29] estão associados a piores outcomes depois do tratamento com RT, havendo pior controlo local tumoral e maior risco de recidivas. O tabaco está ainda associado a um pior resultado no que diz respeito à fonação pós RT [4][7]. Está intimamente relacionando quer com o aparecimento de novas mutações e crescimento tumoral, quer com a diminuição da imunidade e sensibilidade terapêutica. Está também relacionado com o desenvolvimento de neoplasias secundárias, também elas fatores de mau prognóstico, com piores respostas terapêuticas reportadas [15][28].

Alterações analíticas como valores de hemoglobina baixa prévia ao tratamento também estão associadas a piores resultados [25][36]. Comorbilidades, nomeadamente HTA e Diabetes Melidus, associam-se a maiores taxas de complicações e efeitos secundários tardios relacionados com o tratamento [7].

A extensão tumoral é um fator importante para o controlo local da doença [12][18][23][24][28] e também para o risco de recidiva [14]. São apontados como locais de invasão como a

comissura anterior, embora controverso, o envolvimento do terço posterior da corda vocal e doença avançada que impossibilite uma cordectomia, situações mais críticas no que diz respeito ao prognóstico [7] [9] [10] [12] [18] [24] [28] [29]. Se a extensão tumoral influencia o tratamento e sucesso terapêutico, ainda mais tem impacto, se durante o processo de RT houver um aumento tumoral e conseqüente aumento do T na classificação do estadiamento tumoral. Além disso, o baixo grau de diferenciação histológica do tumor, apesar de raro, também é um indicador de mau prognóstico influenciando não só o controle local, mas também a taxa de sobrevida específica para a doença [24] e a taxa de recidiva [9].

3.4.2 Fatores inerentes ao tratamento

Relativamente aos parâmetros inerentes ao tratamento, existe o tempo do mesmo, ou seja, quanto maior o TTT, pior o controle local da doença e conseqüente taxa de cura o tipo de radiação, e a forma como é usada, nomeadamente frações com doses muito baixas e apenas uma vez dia em vez de bidário [12] [24] [25]. Note-se também que frações com doses muito superiores são também prejudiciais para a preservação vocal [7].

Por vezes existe a decisão do corpo clínico em tentar lesar o menos possível do órgão. Assim, a tentativa da preservação da cartilagem aritnoideia foi também reconhecida como um fator de pior prognóstico.

O edema persistente e disфонia pós RT está também associado a um pior controle local e por isso pior prognóstico [28].

4. Conclusão

O CL em estadios iniciais e tratado com RT apresenta resultados muito promissores para os doentes, nomeadamente ao nível do controlo local, e taxas de sobrevida global e específicas para a doença. Além disso, as taxas de recidiva são reduzidas, principalmente se forem tidos em conta os fatores de mau prognóstico passíveis de serem modificados, nomeadamente estilo de vida dos doentes e esquemas terapêuticos utilizados.

Assim, RT em esquemas de DTR compreendidos entre 60-80 Gy, hipofracionados ou em esquemas bidiários de forma ao TTT ser curto o suficiente para combater a repopulação tumoral são idealmente preferíveis.

A par dos efeitos adversos possíveis, a grande vantagem da RT passa pela preservação da laringe e da sua função, sendo possível aos doentes manterem a capacidade vocal.

Conclui-se que a RT é uma excelente arma terapêutica para o CL em estadio inicial, com resultados e prognósticos muito favoráveis para os doentes. Não devem ser, no entanto, descurados os cuidados e follow up, bem como terapêuticas de recuperação e reabilitação vocal, de forma a potenciar RT.

5. Bibliografia

1. Brady, J. S., Marchiano, E., Kam, D., Baredes, S., Eloy, J. A., & Park, R. C. W. (2016). Survival Impact of Initial Therapy in Patients with T1-T2 Glottic Squamous Cell Carcinoma. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*, 155(2), 257–264.
2. Bhattacharyya, T., Ghoshal, S., Dhanireddy, B., Kumar, R., & Sharma, S. C. (2014). Efficacy of radical radiotherapy alone for functional preservation of larynx in laryngeal carcinoma: A retrospective analysis. *Indian Journal of Cancer*, 51(1), 10–14.
3. Du, G., Liu, C., Yu, W., Li, J., Li, W., Wang, C., & Zhu, J. (2015). Voice outcomes after laser surgery vs. Radiotherapy of early glottic carcinoma: A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(10), 17206–17213.
4. Al-Mamgani, A., van Rooij, P. H., Woutersen, D. P., Mehilal, R., Tans, L., Monserez, D., & Baatenburg de Jong, R. J. (2013). Radiotherapy for T1-2N0 glottic cancer: A multivariate analysis of predictive factors for the long-term outcome in 1050 patients and a prospective assessment of quality of life and voice handicap index in a subset of 233 patients. *Clinical Otolaryngology*, 38(4), 306–312.
5. Zhang, M. J., Mu, J. W., Chen, X. R., Zhang, X., & Feng, C. (2018). Effect of voice rehabilitation training on the patients with laryngeal cancer after radiotherapy. *Medicine (United States)*, 97(26), 0–3.
6. Image-Guided Intensity-Modulated Radiotherapy for Single Vocal Cord Irradiation in Early Glottic Cancers. (n.d.).
7. C.M., W., J., A., & G.K., B. (2010). Quality of voice after radiotherapy in early vocal cord cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 10(9), 1381–1388.
8. Miranda, N., & Portugal, C. (2016). Doenças Oncológicas em Números 2015 - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Dgs, 5–65. : 2183-0746
9. Pontes, P., Brasil, O. de O. C. do, Amorim Filho, F. de S., Moraes, B. T. de, Pontes, A., & Caporrino Neto, J. (2017). Radiotherapy for early glottic cancer and

- salvage surgery after recurrence. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 77(3), 299–302.
10. . Schultz, P. (2011). Vocal fold cancer. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 128(6), 301–308.
 11. Janssen, S., Glanzmann, C., Huber, G., & Studer, G. (2014). Risk-adapted partial larynx and/or carotid artery sparing modulated radiation therapy of glottic cancer. *Radiation Oncology*, 9(1), 0–8.
 12. . Harada, A., Sasaki, R., Miyawaki, D., Yoshida, K., Nishimura, H., Ejima, Y., ... Nibu, K. I. (2015). Treatment outcomes of the patients with early glottic cancer treated with initial radiotherapy and salvaged by conservative surgery. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 45(3), 248–255.
 13. Zhang, M. J., Mu, J. W., Chen, X. R., Zhang, X., & Feng, C. (2018). Effect of voice rehabilitation training on the patients with laryngeal cancer after radiotherapy. *Medicine (United States)*, 97(26), 0–3.
 14. Brandstorp-Boesen, J., Falk, R. S., Evensen, J. F., Boysen, M., & Brøndbo, K. (2016). Risk of recurrence in laryngeal cancer. *PLoS ONE*, 11(10), 1–15.
 15. Forastiere, A. A., Ismaila, N., Lewin, J. S., Nathan, C. A., Adelstein, D. J., Eisbruch, A., ... Wolf, G. T. (2018). Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 36(11), 1143–1169.
 16. Nutting, C. (2016). Radiotherapy in head and neck cancer management: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *The Journal of Laryngology and Otology*, 130(S2), S66–S67.
 17. Niibe, Y., Nakayama, M., Matsubayashi, T., Takahashi, H., Kitano, M., Okamoto, M., & Hayakawa, K. (2007). Effectiveness of concurrent radiation therapy with UFT or TS-1 for T2N0 glottic cancer in Japan. *Anticancer Research*, 27(5 B), 3497–3500.
 18. Itoh, Y., Kubota, S., Kawamura, M., Nomoto, Y., Murao, T., Yamakawa, K., ... Naganawa, S. (2016). A multicenter survey of stage T1 glottic cancer treated with radiotherapy delivered in 2.25-Gy fractions in clinical practice: An initial 5-year analysis. *Nagoya Journal of Medical Science*, 78(4), 399–406.
 19. Suzuki, T., Wakai, K., Matsuo, K., Hirose, K., Ito, H., Kuriki, K., ... Tajima, K. (2006). Effect of dietary antioxidants and risk of oral, pharyngeal and laryngeal

- squamous cell carcinoma according to smoking and drinking habits. *Cancer Science*, 97(8), 760–767.
20. Stein, F. de C., Frutig, M. de A., & Curiati, J. A. É. (2012). Síndrome de plummer-vinson: relato de caso. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 14(1), 179–183.
 21. Bhattacharyya, S., Mandal, S., Banerjee, S., Mandal, G. K., Bhowmick, A. K., & Murmu, N. (2015). Cannabis smoke can be a major risk factor for early-age laryngeal cancer—a molecular signaling-based approach. *Tumor Biology*, 36(8), 6029–6036.
 22. Tomaić, V. (2016). Functional roles of E6 and E7 oncoproteins in HPV-induced malignancies at diverse anatomical sites. *Cancers*, 8(10).
 23. Jones, T. M., De, M., Foran, B., Harrington, K., & Mortimore, S. (2016). Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *The Journal of Laryngology & Otology*, 130(S2), S75–S82.
 24. Ludwig, M., C. Birkeland, A., Hoesli, R., Swiecicki, P., E. Spector, M., Chad Brenner, J.... Chad Brenner, J. (2016). Changing the paradigm: the potential for targeted therapy in laryngeal squamous cell carcinoma. *Cancer Biology & Medicine*, 13(1), 87–100.
 25. Van Gogh, C. D. L., Mahieu, H. F., Kuik, D. J., Rinkel, R. N. P. M., Langendijk, J. A., & Verdonck-De Leeuw, I. M. (2007). Voice in early glottic cancer compared to benign voice pathology. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(9), 1033–1038.
 26. Pfister, D. G., Laurie, S. A., Weinstein, G. S., Mendenhall, W. M., Adelstein, D. J., Ang, K. Wolf, G. T. (2006). American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 24(22), 3693–3704.
 27. Mendenhall, B. W. M., Amdur, R. J., Morris, C. G., & Hinerman, R. W. (2001). Treated With Radiation Therapy. *Library*, 19(20), 4029–4036.
 28. Mendenhall, W. M., Werning, J. W., Hinerman, R. W., Amdur, R. J., & Villaret, D. B. (2004). Management of T1-T2 Glottic Carcinomas. *Cancer*, 100(9), 1786–1792.

29. Ruytenberg, T., Verbist, B. M., Vonk-Van Oosten, J., Astreinidou, E., Sjögren, E. V., & Webb, A. G. (2018). Improvements in High Resolution Laryngeal Magnetic Resonance Imaging for Preoperative Transoral Laser Microsurgery and Radiotherapy Considerations in Early Lesions. *Frontiers in Oncology*, 8(June), 1-8.
30. Levendag, P. C., Teguh, D. N., Keskin-Cambay, F., Al-Mamgani, A., Van Rooij, P., Astreinidou, E., ... Osman, S. O. S. (2011). Single vocal cord irradiation: A competitive treatment strategy in early glottic cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 101(3) 415–419.
31. Franchin, G., Minatel, E., Gobitti, C., Talamini, R., Vaccher, E., Sartor, G., ... Barzan, L. (2003). Radiotherapy for patients with early-stage glottic carcinoma: Univariate and multivariate analyses in a group of consecutive, unselected patients. *Cancer*, 98(4), 765–772.
32. Khan, M. K., Koyfman, S. A., Hunter, G. K., Reddy, C. A., & Saxton, J. P. (2012). Definitive radiotherapy for early (T1-T2) Glottic Squamous cell carcinoma: A 20 year Cleveland clinic experience. *Radiation Oncology*, 7(1), 1.
33. Núñez Batalla, F., Caminero Cueva, M. J., Señaris González, B., Llorente Pendás, J. L., Gorriz Gil, C., López Llamas, A., ... Suárez Nieto, C. (2008). Voice quality after endoscopic laser surgery and radiotherapy for early glottic cancer: Objective measurements emphasizing the Voice Handicap Index. *European Archives of Oto- Rhino-Laryngology*, 265(5), 543–548.
34. Tamaki, Y., Hieda, Y., Yoshida, R., Yoshizako, T., Fuchiwaki, T., Aoi, N., ... Inomata, T. (2015). Short treatment time and excellent treatment outcome in accelerated hyperfractionated radiotherapy for T1 glottic cancer. *Nagoya Journal of Medical Science*, 77(4), 585–594.
35. Szutkowski, Z., Kawecki, A., Jarząbski, A., Laskus, Z., Krajewski, R., Michalski, W., & Kukołowicz, P. (2016). Hypofractionated accelerated radiotherapy in T1–3 N0 cancer of the larynx: A prospective cohort study with historical controls. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, 21(6), 537–543.
36. Karlsson, T., Johansson, M., Andréll, P., & Finizia, C. (2015). Effects of voice rehabilitation on health-related quality of life, communication and voice in laryngeal cancer patients treated with radiotherapy: A randomised controlled trial. *Acta Oncologica*, 54(7), 1017–1024.

37. Karlsson, T., Johansson, M., Andréll, P., & Finizia, C. (2015). Effects of voice rehabilitation on health-related quality of life, communication and voice in laryngeal cancer patients treated with radiotherapy: A randomised controlled trial. *Acta Oncologica*, 54(7), 1017–1024.
38. Zhang, M. J., Mu, J. W., Chen, X. R., Zhang, X., & Feng, C. (2018). Effect of voice rehabilitation training on the patients with laryngeal cancer after radiotherapy. *Medicine (United States)*, 97(26), 0–3.
39. Fein DA, Lee WR, Hanlon AL, et al: Pretreatment hemoglobin level influences local control and survival of T1-T2 squamous cell carcinomas of the glottic larynx. *J Clin Oncol* 13:2077-2083, 1995