

Câncer de Laringe: Diagnóstico

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

Elaboração Final: 30 de março de 2011

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

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

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, como busca manual, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores (*MeSH Terms*): *Laryngeal Neoplasms, Carcinoma, Squamous Cell, Head and Neck Neoplasms, Recurrence OR Neoplasm Recurrence, Local; Neoplasm Invasiveness, Neoplasm Metastasis, Lymphatic Metastasis, Neoplasm Staging, Diagnosis, Prevalence, epidemiology, Survival Rate, Mortality, Risk Assessment, Sensitivity and Specificity, False Negative Reactions, Laryngoscopy, Videotape Recording, Biopsy, Biopsy, Needle; Larynx/radiography, Head and Neck Neoplasms/radionuclide imaging, Diagnostic Imagins/methods, Tomography, X-Ray Computed; Tomography, Spiral Computed; Magnetic Resonance Imaging, Positron-Emission Tomography, Fluorodeoxyglucose F18/diagnostic use, Stroboscopy/methods*, Keratosis/diagnosis, Pathology; Larynx/pathology, Carcinoma, Squamous Cell/classification; Carcinoma, Squamous Cell/pathology; Radiation Injuries/pathology, radiation effects, Terminology as Topic.*

GRAU DE RECOMENDAÇÕES E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

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

OBJETIVO:

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

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

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

O Brasil apresenta ocorrência expressiva de câncer de laringe quando comparado a outros países da América Latina. Cerca de 8.000 casos novos e 3.000 mortes pela doença atingem anualmente a população brasileira. Vários fatores de risco são relacionados ao câncer de laringe. Os mais importantes são tabagismo¹(B) e etilismo²(B), porém, exposições a cancerígenos ocupacionais, consumo de carne salgada e gorduras e polimorfismos genéticos estão relacionados com risco de câncer de laringe. Há possível associação entre câncer de laringe e o papiloma vírus humano. O refluxo gastrointestinal e antecedente familiar de tumores de cabeça e pescoço aumentam o risco de câncer da laringe³(D).

Aproximadamente dois terços desses tumores acometem primariamente o andar glótico, daí ser a disфонia persistente um sinal precoce. O terço restante de tumores atinge a supraglote.

Os tumores da laringe são estadiados por meio do exame clínico e de métodos de imagem e, particularmente, o tumor primário (T), adicionalmente pela laringoscopia. Um exame laríngeo completo e detalhado é a base de toda a avaliação do paciente com queixas vocais. Avanços na tecnologia proporcionaram visualização mais detalhada do trato vocal e compreensão maior da fisiologia da emissão vocal. A laringoscopia pode classificar-se em exame indireto (por espelho, fibra óptica flexível ou laringoscópio rígido) ou direto (por laringoscopia de suspensão). A confirmação diagnóstica deve ser sempre realizada por biópsia e exame histopatológico.

Segundo a Classificação TNM, os tumores de laringe são assim estratificados clinicamente:

T - Tumor Primário

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

Supraglote

- T1-Tumor limitado a uma sublocalização anatômica da supraglote, com mobilidade normal da prega vocal;
- T2-Tumor que invade a mucosa de mais de uma sublocalização anatômica adjacente da supraglote ou a glote ou região externa à supraglote (por exemplo, a mucosa da base da língua, a valécula, a parede medial do recesso piriforme), sem fixação da laringe;
- T3-Tumor limitado à laringe com fixação da prega vocal e/ou invasão de qualquer uma das seguintes estruturas: área pós-cricoidea, tecidos pré-epiglóticos, espaço paraglótico e/ou com erosão mínima da cartilagem tireoidea (por exemplo, córtex interna);
- T4-Tumor que invade toda a cartilagem tireoide e/ou estende-se aos tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglossos, hioglossos, palatoglossos e estiloglossos), alça muscular, tireoide e esôfago;
- T4b-Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes à artéria carótida.

Glote

- T1-Tumor limitado à(s) corda(s) vocal (ais) (pode envolver a comissura anterior ou posterior), com mobilidade normal da(s) prega(s);
- T1a-Tumor limitado a uma prega vocal;
- T1b-Tumor que envolve ambas as pregas vocais;

- T2-Tumor que se estende à supraglote e/ou infraglote e/ou com mobilidade diminuída da prega vocal;
- T3-Tumor limitado à laringe, com fixação da corda vocal e/ou que invade o espaço paraglótico, e/ou com erosão mínima da cartilagem tireoide (por exemplo, córtex interna);
- T4a-Tumor que invade completamente a cartilagem tireoidea ou estende-se aos tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglossos, hioglossos, palatoglossos e estiloglossos), alça muscular, tireoide e esôfago;
- T4b-Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes à artéria carótida.

Infraglote

- T1-Tumor limitado à infraglote;
- T2-Tumor que se estende à(s) prega(s) vocal (ais), com mobilidade normal ou reduzida;
- T3-Tumor limitado à laringe, com fixação da prega vocal;
- T4a-Tumor que invade a cartilagem cricoidea ou tireoidea e/ou estende-se a outros tecidos além da laringe, por exemplo, traqueia, partes moles do pescoço, incluindo músculos profundos/extrínsecos da língua (genioglossos, hioglossos, palatoglossos e estiloglossos), tireoide e esôfago;
- T4b-Tumor que invade o espaço pré-vertebral, estruturas mediastinais ou adjacentes à artéria carótida.

N - Linfonodos Regionais

- NX-Os linfonodos regionais não podem ser avaliados;

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

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

M - Metástase à distância

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

pTNM - Classificação Patológica

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

- pN0-O exame histológico do espécime de um esvaziamento cervical seletivo incluirá, geralmente, 6 ou mais linfonodos. Já o exame histológico do espécime de um

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

Grupamento por Estádios

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

O acompanhamento dos pacientes tratados de câncer de laringe visa à detecção o mais precoce possível de recidiva, bem como de segundo tumor primário. O exame clínico deve ser mensal no primeiro ano, trimestral no segundo, quadrimestral no terceiro, semestral após o terceiro ano e anual após o quinto ano, devendo incluir o exame locorreional completo.

1. EM QUAIS PACIENTES É RECOMENDÁVEL A UTILIZAÇÃO DA TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA (TC) APÓS LARINGOSCOPIA NO ESTADIAMENTO DE CÂNCER DE LARINGE?

A avaliação da extensão local do câncer de laringe é importante para a decisão mais adequada quanto ao tipo de tratamento a ser empregado. A extensão e, conseqüentemente, o estadiamento do câncer de laringe dependem da correta localização da lesão nos segmentos laríngeos (supraglótico, glótico e infraglótico), da invasão de alguns espaços profundos (pré-epiglótico e paraglótico), invasão de cartilagens laríngeas e de planos músculo-adiposos pré-laríngeos. Apesar da superioridade da laringoscopia em localizar os tumores na laringe e identificar a fixação de pregas vocais, em comparação à TC, a avaliação

da extensão dos espaços profundos e o comprometimento cartilaginoso são inferiores⁴(B). Em população brasileira, observou-se confirmação anatomopatológica da laringoscopia em 40,8% dos casos (40% para T1, 29% para T2, 46% para T3 e 50% para T4); e 75% de confirmação anatomopatológica com a TC helicoidal (62% para T2, 73% para T3 e 88% para T4)⁴(B).

A acurácia da avaliação da extensão dos tumores laríngeos, baseada apenas no exame físico com laringoscopia, foi estimada em 55%. Essa baixa porcentagem ocorreu devido à não identificação de comprometimento dos espaços cervicais profundos, sobretudo extralaríngeos, e à invasão de cartilagens. A TC superestimou o estadiamento do tumor primário (T) em 46% dos casos em um estudo⁵(B), contudo a acurácia elevou-se significativamente para cerca de 80% a 87% com a correlação por estudos de imagem como TC e ressonância magnética (RM), respectivamente, sem diferenças estatísticas entre os dois métodos⁶(B). Esse estudo mostra a superioridade dos métodos de imagem, como a TC, na avaliação da extensão dessas lesões⁶(B). Entretanto, a superioridade de um método em relação ao outro quanto ao estadiamento da neoplasia depende do tamanho e da localização da lesão⁴(B).

As lesões precoces na glote (T1a) que não interferem com a mobilidade da prega vocal e que não estejam próximas à comissura anterior são melhor avaliadas pela laringoscopia, sem a necessidade de complementação de TC⁴(B). Lesões com volume maior e aparentemente mais avançadas à laringoscopia ou situadas na comissura anterior terão estadiamento mais preciso pela avaliação com a TC⁶(B). A ressonância magnética (RM) é menos específica que a TC (sensibilidade de

94%, especificidade de 74%), enquanto que a TC tem maior especificidade (sensibilidade de 67% e especificidade de 87%)⁶(B).

Recomendação

No estadiamento do câncer de laringe, as lesões precoces na glote (T1a) que não interferem com a mobilidade da prega vocal e que não estejam próximas à comissura anterior são melhor avaliadas pela laringoscopia, sem obrigatoriedade de complementação com TC⁴(B). Lesões com volume maior e, aparentemente, mais avançadas à laringoscopia ou situadas na comissura anterior terão estadiamento mais preciso pela avaliação com um método de imagem, que pode ser TC ou RM, não havendo, até o momento, uma diferença estatisticamente significativa entre os dois métodos para o adequado estadiamento⁶(B). A complementaridade dos métodos deve ser enfatizada. A associação da TC à laringoscopia aumentou a acurácia do estadiamento de 55% para 80% em um estudo prospectivo⁶(B). Entretanto, a TC superestimou o estadiamento T em 46% dos casos⁵(B).

2. A RM É SUPERIOR À TC NO ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE LARINGE?

A TC e RM têm papel fundamental na avaliação pré-terapêutica dos tumores laríngeos. Estudo comparando os achados histopatológicos aos da TC e RM desses pacientes, quando submetidos à cirurgia, observaram e compararam os achados histopatológicos com os achados da TC e RM⁶(B). Foi observada acurácia de 80% dos achados da TC e 87% da RM, sendo que essa diferença entre os dois métodos não foi considerada significativa. A acurácia geral na avaliação de invasão cartilaginosa entre os dois métodos foi semelhante, apesar de apresentarem

diferentes especificidades e sensibilidades. A RM apresentou sensibilidade mais alta do que a TC e menor especificidade, pois alterações inflamatórias peritumorais podem simular invasão tumoral à RM, apresentado razão de verossimilhança positiva de 3,62 (IC 2,59-5,05), permitindo aumentar a certeza diagnóstica de doença de 10% (prevalência da doença) para 29% diante de RM alterada. Já a TC apresenta melhor capacidade diagnóstica, pois tem RV + 5,15 (IC 95% 3,05-8,72), aumentando a certeza diagnóstica de doença de 10% para 36% diante de TC alterada⁶(B).

Utilizando-se novo critério para a avaliação de invasão cartilaginosa na RM, observa-se aumento significativo (de 74% para 82%) da especificidade da RM para avaliação de infiltração tumoral, permitindo melhor diferenciação da invasão tumoral do processo inflamatório peritumoral. Portanto, utilizando-se esse novo critério de invasão cartilaginosa, a RM apresenta pequena vantagem em relação à TC, apresentando RV + 5,22 (IC 95% 3,43 - 7,96), aumentando a certeza diagnóstica de 10% para 37%⁷(B).

A RM apresenta a desvantagem, em relação à TC, de ser um exame muito mais demorado. A aquisição das imagens em TC *multislice* do pescoço é bastante rápida (exames podem ser obtidos em menos de 20 segundos), o que o torna bastante suportável para doentes que possam ter algum grau de claustrofobia, reduzindo ainda significativamente ou eliminando os artefatos decorrentes da respiração, deglutição ou tosse, além de possuir melhor resolução espacial e melhor contraste e permitir, assim como a RM, a avaliação multiplanar da laringe. Por esses motivos, diversos autores têm pre-

nizado a realização da TC para o estadiamento do carcinoma laríngeo, principalmente quando está disponível a tecnologia *multislice*. A TC fornece, na maioria dos casos, as informações necessárias para o adequado estadiamento do carcinoma laríngeo. A RM pode ser realizada como uma ferramenta complementar quando o estudo tomográfico não fornecer todas as informações necessárias para esse⁸⁻¹¹(D).

Recomendação

O estadiamento do carcinoma de laringe pode ser realizado por meio da TC com administração do meio de contraste iodado, preferencialmente em tomógrafo *multislice* (que reduz o tempo do exame)⁵⁻⁷(B)⁸(D) ou por RM, utilizando-se novos critérios para diferenciação da invasão tumoral do processo inflamatório peritumoral⁷(B). A razão de verossimilhança da TC é de 5,15, permitindo aumentar a certeza diagnóstica de 10% para 36%, enquanto que a razão de verossimilhança de RM é de 5,22, permitindo aumentar a certeza diagnóstica de 10% para 37% diante do exame alterado. Quando a tecnologia *multislice* não estiver disponível, não houver impossibilidade de administração do meio de contraste iodado ou restar dúvidas quanto à invasão cartilaginosa, recomenda-se o estadiamento pela RM.

3. QUAL É O MELHOR MÉTODO DE IMAGEM PARA AVALIAÇÃO DO PESCOÇO DO PACIENTE NO CLÍNICO EM RELAÇÃO À PRESENÇA DE METÁSTASES LINFÁTICAS?

O adequado estadiamento quanto ao critério N tem implicações importantes, tanto para o planejamento terapêutico, como para o prognóstico.

Tabela 1

Métodos de imagens para avaliação pescoço N0.

Métodos	SSB	ESP	AC	RV+
Ultrassonografia	78,4%	98,5%	94,5%	39 (IC 95% 9,85-154,39)
Tomografia	77,0%	99,4%	95,3%	77 (IC 95% 10,92-542,90)
Ressonância	77,0%	99,4%	95,3%	77 (IC 95% 10,92-542,90)
Pet-Scan	81,1%	98,2%	95,0%	40,5 (IC 95% 10,24-60,23)

SSB - Sensibilidade

ESP - Especificidade

AC - Acurácia

RV+ - Razão da verossimilhança positiva

Fonte: Yoon DY, 2009¹²(B)

A sensibilidade, especificidade e acurácia foram avaliadas em estudo que comparou o papel da ultrassonografia (US), TC, RM e PET-CT, de formas isoladas e associadas, na avaliação específica de linfonodomegalias nos pacientes com carcinomas de cabeça e pescoço (em qualquer classificação). Para a US, 78,4%, 98,5% e 94,5%; para a TC e RM, os resultados foram semelhantes, 77%, 99,4% e 95,3%; e 81,1%, 98,2% e 95% para o PET-CT. A comparação entre as modalidades está relacionada na Tabela 1. Considerando-se paciente com probabilidade de doença de 10% (prevalência), a US alterada aumenta a probabilidade de doença para 81%, o Pet-scan para 82% e a TC ou RM para 90%¹²(B).

Estudos avaliando o papel do PET-CT no pescoço N0 têm demonstrado resultados con-

traditórios, com alguns trabalhos mostrando resultados precários, com especificidades variando de 20% a 33%, o que fornece $RV+ = 1,01$ ou $1,21$, respectivamente, e outros autores mostrando melhor desempenho do método, com especificidade de 85% a 92%^{13,14}(B). Tais autores comentam que, apesar da acurácia relativamente alta do PET-CT na avaliação do pescoço N0, a limitada sensibilidade do método para detecção de pequenos implantes tumorais e o número relativamente alto de falsos-negativos determina que a conduta não deva ser baseada exclusivamente nos seus achados.

Recomendação

A avaliação de carcinomas espinocelulares de cabeça e pescoço com N0 clínico em relação à presença de metástases linfáticas pode ser feita tanto com US, TC ou RM, pois não há

diferenças estatisticamente significativas entre os métodos¹²(B). PET-CT no pescoço N0 tem mostrado resultados contraditórios^{13,14}(B), com RV+ variando de 1,01 até o valor semelhante encontrado com a US de RV+ de 40,5 com número relativamente alto de falsos-negativos, o que não impede um possível esvaziamento cervical, mesmo com exame normal, pois a conduta deve ser tomada segundo algoritmos cirúrgicos bem estabelecidos e baseados no estadiamento TNM, recomendação não específica para a laringe como sítio do tumor primário e sim para qualquer carcinoma de cabeça e pescoço¹⁵(D).

4. A TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRON (PET-CT) É O MELHOR MÉTODO NA DETECÇÃO DA RECIDIVA DO CÂNCER DE LARINGE TRATADO POR RADIOTERAPIA E/OU ASSOCIAÇÃO DE RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA?

O papel do PET-CT no estadiamento do câncer de cabeça e pescoço é controverso, assim como quanto tempo depois do tratamento o exame deve ser realizado. As orientações da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* não recomendam o PET-CT como parte do protocolo padrão de estadiamento rotineiro¹⁶(D) e muitas instituições usam mais a RM do que o PET-CT. Apesar da falta de aceitação do PET-CT nesses grupos, há vários estudos demonstrando seu papel^{17,18}(B).

A prevalência de recidiva do câncer glótico (2/3 dos tumores de laringe) é de 10%, mais comum em tumores T2 e T3 e pouco diferenciados e, em 60% dos casos, reaparecem na região supraglótica, enquanto que 29% permanecem confinados na glote¹⁹(C).

No acompanhamento clínico de pacientes considerados curados de câncer de cabeça e pescoço, realizou-se PET-CT com a intenção de diagnosticar recidiva da doença com 11,6 meses (\pm 4,4 meses). O PET-CT diagnosticou recidiva com sensibilidade de 100%, especificidade de 85% e RV+ = 6,60 (IC 95% 4,14 – 10,53). Considerando-se prevalência de recidiva de 10%, ter PET-CT alterado aumenta a probabilidade de câncer de cabeça e pescoço para 42% dos casos¹⁸(B).

Comparando o PET-CT com a TC e RM na detecção de recidiva de qualquer tumor de cabeça e pescoço, observaram-se sensibilidade e especificidade de, respectivamente, 94% e 82% para o PET-CT, 67% e 78% para a TC e 81% e 41% para a RM²⁰(A).

Ao estudar somente a recidiva de câncer de laringe, esses valores de RV+ para o PET-CT caem para sensibilidade de 89% e especificidade de 74%, o que fornece RV+ de 3,42 (IC 95% 2,44-4,80); considerando-se prevalência de 10% para recidiva de câncer de laringe, ter PET-CT alterado aumenta a probabilidade pós-teste de doença para somente 28%; mas ainda é uma alternativa para evitar laringoscopia direta sob anestesia geral²¹(A).

Quando há suspeita de recidiva de câncer de laringe/faringe após a radioterapia, o PET-CT alterado aumenta a probabilidade de doença para 28%, enquanto que a TC alterada aumenta a probabilidade de doença para 25%²⁰(A). Não é necessária biópsia para sua confirmação, se o exame for negativo. Se o exame for positivo e a biópsia negativa, uma redução na captação de 2-deoxi-2,18 F Fluoro D Glicose (FDG) medida no exame de controle indica que a recorrência local é improvável²²(B).

Tabela 2

Métodos de imagens para avaliação recidiva de qualquer tumor de cabeça e pescoço.

Métodos	SSB	ESP	VPP	RV+
Tomografia	67,0%	78%	75%	3,05 (IC 95% 2,05-4,52)
Ressonância Magnética	81,0%	41%	58%	1,37 (IC 95% 1,14-1,66)
Pet-Scan	94%	82%	84%	5,22 (IC 95% 3,43-7,96)

SSB - Sensibilidade

ESP - Especificidade

AC - Acurácia

RV+ - Razão da verossimilhança positiva

Fonte: Isles MG, 2008²⁰(A)

Recomendação

O PET-CT e a TC são menos específicos que o exame anatomopatológico por biópsia, para detecção de recidiva do câncer de laringe após radioterapia, mas evitam uma biópsia quando o resultado for negativo²¹(A). Considerando-se prevalência de 10% para recidiva de câncer de laringe, ter o PET-CT alterado aumenta a probabilidade de doença de 10% para 28% e a TC para 25%²⁰(A). Seguindo orientações da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, deve-se combinar o exame clínico e complementar (laringoscopia com biópsia) com TC ou RM para diagnosticar recidiva de câncer de laringe¹⁶(D).

5. A VIDEOLARINGOESTROSCOPIA TEM INDICAÇÃO NO DIAGNÓSTICO DO CÂNCER GLÓTICO COMPARADA À VIDEOLARINGOSCOPIA OU LARINGOSCOPIA INDIRETA?

Comparando de forma prospectiva a videolaringoestroboscopia com o padrão-

ouro, a laringoscopia direta, em 52 pacientes consecutivos, e sendo feita análise cegada da videostroboscopia por quatro avaliadores independentes e, posteriormente, comparados aos achados cirúrgicos da laringoscopia direta e ressecção endoscópica das lesões, observou-se que a videostroboscopia não é método fidedigno para a avaliação de câncer inicial de laringe, pois a amplitude reduzida de vibração das pregas vocais e/ou propagação da onda mucosa associada com queratose não prevê a presença de câncer e/ou a profundidade de invasão nos casos de câncer, apesar de a presença de uma onda mucosa flexível provavelmente indicar que não haja invasão extensa do ligamento vocal²³(A). Entretanto, a combinação da videostroboscopia com a citologia esfoliativa das células epiteliais das pregas vocais sob anestesia geral tem a vantagem de poder ser repetida sem causar cicatrizes que possam levar à alteração de voz após biópsias repetidas e permite aumentar a

sensibilidade diagnóstica de 74% (somente com citologia oncológica) para 97% com a associação²⁴(B).

Quanto ao uso de videolaringoscopia conjuntamente com a biópsia, esta é tão fidedigna quanto a laringoscopia direta. Foi realizada laringoscopia direta em 33 pacientes consecutivos, avaliados de forma duplo-cega para estadiamento das lesões laríngeas. Nesse grupo, o estadiamento da lesão foi correto com a laringoscopia indireta em 96,9% dos casos²⁵(B).

Recomendação

O uso de laringoscopia indireta é suficiente para a avaliação diagnóstica de câncer, desde que haja confirmação histopatológica²⁵(B), já as alterações da onda mucosa à videostroboscopia não são achados fidedignos de presença de câncer na laringe²³(A).

6. A PUNÇÃO ASPIRATIVA COM AGULHA FINA (PAAF) EM LINFONODOS CERVICAIS É INDICADA PARA O DIAGNÓSTICO DE METÁSTASES DE CARCINOMA DE LARINGE?

Nos pacientes com carcinoma epidermoide da região de cabeça e pescoço, o acesso ao diagnóstico de metástases regionais ainda persiste com uma grande dificuldade, mesmo nos dias de hoje²⁶(B). A presença de metástases cervicais é importante fator prognóstico²⁷(D).

Dentre os exames disponíveis, além do exame físico, pode-se contar com a TC, a RM, a PAAF (guiada por US), a US com estudo *Doppler* colorido (como método isolado) e a PET-CT, cada um dos exames com suas sensibilidades,

especificidades, valores preditivos (positivos e negativos) e acurácias^{27,28}(D).

A PAAF guiada por US apresenta, entre os exames citados, os melhores resultados, com alta sensibilidade (92%), especificidade (100%), valores preditivos positivos (100%) e negativos (96%) e acurácia (97%)²⁶(B), com menor custo e mais acessível^{26,29-31}(B). Apresenta $RV+ = 92$ (IC 95% 13,08-647,31), aumentando a probabilidade de doença pré-teste de 10% para 91% após teste alterado²⁶(B). São limitações para a PAAF guiada por US os nódulos retrofaríngeos, micrometástases e linfonodos menores que 4 mm³⁰(B).

Recomendação

Nos pacientes em quem a conduta cirúrgica já será a linfadenectomia, não há necessidade de PAAF. Contudo, naqueles com suspeita de metástases, trata-se do método de maior acurácia para esclarecimento diagnóstico, com baixo custo, de fácil acesso e com probabilidade de diagnóstico de certeza para recidiva de 91%^{26,29-31}(B).

7. QUE PARÂMETROS HISTOPATOLÓGICOS PERMITEM DIFERENCIAR ATIPIAS APÓS O TRATAMENTO RADIOTERÁPICO DOS CARCINOMAS DE LARINGE?

O tratamento radioterápico para o carcinoma de laringe pode causar edema, ulceração, fibrose, pericondrite, necrose cartilaginosa, osteomielite e osteonecrose no órgão. Histologicamente, além dessas alterações, podem-se observar atrofia dos ácinos glandulares, hialinização perivascular, hiperplasia da íntima vascular, metaplasia escamosa do

epitélio ductal e atipias estromais, endoteliais e epiteliais³²⁻³⁴(C)³⁵(D). Essas alterações histológicas pós-radioterapia são significantes quando comparadas aos tecidos sem tratamento e podem persistir por anos^{33,34}(C). As atipias epiteliais pós-radioterapia podem acometer o epitélio de revestimento da superfície mucosa e dos ductos e ácinos glandulares, simulando neoplasia intraepitelial (displasia ou carcinoma *in situ*). Entre as alterações epiteliais induzidas pela radioterapia estão: aumento do volume celular (porém, com relação núcleo-citoplasma preservada), nucléolo evidente, multinucleação e vacuolização nuclear e citoplasmática³⁵(D)³⁶(C). Entretanto, na alteração induzida pela radioterapia, a cromatina nuclear é geralmente homogênea, ao invés de granulosa e grosseira, como nas células carcinomatosas.

Recomendação

Nas biópsias laringeas, as atipias induzidas pela radioterapia nas células epiteliais benignas necessitam ser distinguidas de atipias neoplásicas, para que não sejam erroneamente interpretadas como carcinoma persistente ou recorrente após o tratamento radioterápico. Essa diferenciação pode ser difícil e a identificação de alterações compatíveis com radioterapia nas células estromais (fibroblastos) e endoteliais, além de outras modificações comuns nesse tipo de tratamento (hialinização e ectasia vascular), são importantes para apoiar o diagnóstico de atipias epiteliais radioterápicas³⁷(D). Além disso, é importante lembrar que as atipias radioterápicas devem estar restritas ao epitélio de revestimento da mucosa ou do sistema ducto-glandular, enquanto que o carcinoma recorrente é uma neoplasia invasiva, frequentemente observada como

ilhotas tumorais pequenas e dispersas na região subepitelial³³(C).

8. QUE ESTRUTURAS ANATÔMICAS E MARGENS CIRÚRGICAS DEVEM SER OBRIGATORIAMENTE EXAMINADAS E REFERIDAS EM LAUDOS DOS ESPÉCIMES ONCOLÓGICOS DE LARINGECTOMIA?

O exame anatomopatológico detalhado das peças cirúrgicas ressecadas por câncer de laringe fornece informações importantes, com implicações no prognóstico, estadiamento e planejamento terapêutico do paciente. É consenso que as seguintes informações devem constar no laudo anatomopatológico: sítio do tumor (supraglótico, glótico, infraglótico ou transglótico), extensão do comprometimento neoplásico (ênfatizando as estruturas envolvidas), condição das margens cirúrgicas, grau histológico de diferenciação tumoral, presença ou ausência de comprometimento perineural e invasão vascular³⁸(B)^{39,40}(D).

Em relação às margens cirúrgicas, esta é considerada comprometida (positiva), quando envolvida por carcinoma invasivo ou por carcinoma *in situ* ou por displasia grave ou por carcinoma microinvasivo. A condição dessa margem cirúrgica, comprometida ou não, tem sido usada como um indicador potencial para recidiva tumoral e prognóstico⁴¹(D). Entretanto, deve sempre ser lembrado, tanto pelo cirurgião como pelo patologista, que o tamanho da margem altera-se pelo encolhimento que o tecido sofre no momento da ressecção cirúrgica e, posteriormente, também com o processo de fixação e preparo histológico dos fragmentos⁴²(D).

Recomendação

Independentemente do tipo de laringectomia, recomenda-se que, no laudo anatomopatológico, estejam especificadas as áreas anatômicas envolvidas pelo tumor, visto que o estadiamento do câncer de laringe é baseado no comprometimento de estruturas, ao invés do tamanho da lesão. Recomenda-se incluir fragmentos da massa tumoral que mostrem sua relação com as estruturas anatômicas envolvidas (espaços pré-epiglótico e paraglottico, pregas vestibulares, pregas vocais, cartilagens e tecidos moles extralaringeos) e na sua área de invasão mais profunda. Quanto às margens cirúrgicas, recomenda-

se que sejam examinadas todas as margens mucosas (na hemilaringectomia – superior, inferior, anterior e posterior; na laringectomia total – hipofaringe à direita, esquerda e inferior e orofaringe), último anel traqueal e tecidos moles extralaringeos. No laudo, as margens comprometidas devem ser especificadas quanto à localização e ao tipo de lesão (neoplasia intraepitelial ou invasiva) e, caso estejam livres, deve-se colocar a medida da menor em milímetros³⁸(B). A comunicação entre patologista e cirurgião é imprescindível para esse trabalho, sendo que as peças devem ser enviadas, sempre que possível, com as margens críticas marcadas pelo cirurgião.

REFERÊNCIAS

1. Ray G, Henson DE, Schwartz AM. Cigarette smoking as a cause of cancers other than lung cancer: an exploratory study using the Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. *Chest* 2010;138:491-9.
2. Mayne ST, Cartmel B, Kirsh V, Goodwin WJ Jr. Alcohol and tobacco use prediagnosis and postdiagnosis, and survival in a cohort of patients with early stage cancers of the oral cavity, pharynx, and larynx. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:3368-74.
3. Wünsch Filho V. The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Med J* 2004;122:188-94.
4. Barbosa MM, Araújo Jr VJ, Boasquevisque E, Carvalho R, Romano S, Lima RA, et al. Anterior vocal commissure invasion in laryngeal carcinoma diagnosis. *Laryngoscope* 2005;115:724-30.
5. Stadler A, Kontrus M, Kornfehl J, Yousefzadeh S, Bankier AA. Tumor staging of laryngeal and hypopharyngeal carcinomas with functional spiral CT: comparison with nonfunctional CT, histopathology, and microlaryngoscopy. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:279-84.
6. Zbären P, Becker M, Läng H. Staging of laryngeal cancer: endoscopy, computed tomography and magnetic resonance versus histopathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254 (Suppl 1):S117-22.
7. Becker M, Zbären P, Casselman JW, Kohler R, Dulguerov P, Becker CD. Neoplastic invasion of laryngeal cartilage: reassessment of criteria for diagnosis at MR imaging. *Radiology* 2008;249:551-9.
8. Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. *Eur Radiol* 2006;16:2386-400.
9. Becker M, Burkhardt K, Dulguerov P, Allal A. Imaging of the larynx and hypopharynx. *Eur J Radiol* 2008;66:460-79.
10. Blitz AM, Aygun N. Radiologic evaluation of larynx cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41:697-713, vi.
11. Rumboldt Z, Gordon L, Gordon L, Bonsall R, Ackermann S. Imaging in head and neck cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006;7:23-34.
12. Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, Rho YS, Ahn HY, Kim JH, et al. CT, MR, US, 18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Radiol* 2009;19:634-42.
13. Nahmias C, Carlson ER, Duncan LD, Blodgett TM, Kennedy J, Long MJ, et al. Positron emission tomography/computerized tomography (PET/CT) scanning for preoperative staging of patients with oral/head and neck cancer. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2524-35.
14. Schoder H, Carlson DL, Kraus DH, Stambuk HE, Gonen M, Erdi YE, et al. 18F-FDG PET/CT for detecting nodal metastases in patients with oral cancer staged N0 by clinical examination and CT/MRI. *J Nucl Med* 2006;47:755-62.

15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. TNM classificação de tumores malignos. 6ª ed. Rio de Janeiro: INCA; 2004.
16. Pfister DG, Ang K, Brockstein B, Colevas AD, Ellenhorn J, Goepfert H, et al. NCCN Practice Guidelines for Head and Neck Cancers. *Oncology* 2000;14:163-94.
17. Kubicek GJ, Champ C, Fogh S, Wang F, Reddy E, Intenzo C, et al. FDG-PET staging and importance of lymph node SUV in head and neck cancer. *Head Neck Oncol* 2010;2:19.
18. Abgral R, Querellou S, Potard G, Le Roux PY, Le Duc-Pennec A, Marianovski R, et al. Does 18F-FDG PET/CT improve the detection of posttreatment recurrence of head and neck squamous cell carcinoma in patients negative for disease on clinical follow-up? *J Nucl Med* 2009;50:24-9.
19. Viani L, Stell PM, Dalby JE. Recurrence after radiotherapy for glottic carcinoma. *Cancer* 1991;67:577-84.
20. Isles MG, McConkey C, Mehanna HM. A systematic review and meta-analysis of the role of positron emission tomography in the follow up of head and neck squamous cell carcinoma following radiotherapy or chemoradiotherapy. *Clin Otolaryngol* 2008;33:210-22.
21. Brouwer J, Hooft L, Hoekstra OS, Riphagen II, Castelijns JA, de Bree R, et al. Systematic review: accuracy of imaging tests in the diagnosis of recurrent laryngeal carcinoma after radiotherapy. *Head Neck* 2008;30:889-97.
22. Terhaard CH, Bongers V, van Rijk PP, Hordijk GJ. F-18-fluoro-deoxy-glucose positron-emission tomography scanning in detection of local recurrence after radiotherapy for laryngeal/ pharyngeal cancer. *Head Neck* 2001;23:933-41.
23. Colden D, Zeitels SM, Hillman RE, Jarboe J, Bunting G, Spanou K. Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:293-8.
24. Gugatschka M, Kiesler K, Beham A, Rechenmacher J, Friedrich G. Hyperplastic epithelial lesions of the vocal folds: combined use of exfoliative cytology and laryngostroboscopy in differential diagnosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:797-801.
25. Bastian RW, Collins SL, Kaniff T, Matz GJ. Indirect videolaryngoscopy versus direct endoscopy for larynx and pharynx cancer staging. Toward elimination of preliminary direct laryngoscopy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:693-8.
26. Cvorović L, Milutinović Z, Strbac M, Markovski S. What is important for ultrasound evaluation of occult metastatic lymph nodes in laryngeal cancer: size, shape, vascularity or cytological findings? *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2007;69:172-5.
27. Patel P, Snow GB. Metastases of carcinoma of the larynx. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1992;46:141-51.

28. Kau RJ, Alexiou C, Stimmer H, Arnold W. Diagnostic procedures for detection of lymph node metastases in cancer of the larynx. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2000;62:199-203.
29. van den Brekel MW, Castelijns JA, Stel HV, Luth WJ, Valk J, van der Waal I, et al. Occult metastatic neck disease: detection with US and US-guided fine-needle aspiration cytology. *Radiology* 1991;180:457-61.
30. Knappe M, Louw M, Gregor RT. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration for the assessment of cervical metastases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1091-6.
31. Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, Klemi PJ, Grénman R. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol* 1997;25:152-61.
32. Brandenburg JH, Condon KG, Frank TW. Coronal sections of larynges from radiation-therapy failures: a clinical-pathologic study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1986;95:213-8.
33. Magi-Galluzzi C, Sanderson H, Epstein JI. Atypia in nonneoplastic prostate glands after radiotherapy for prostate cancer: duration of atypia and relation to type of radiotherapy. *Am J Surg Pathol* 2003;27:206-12.
34. Moore GH, Schiller JE, Moore GK. Radiation-induced histopathologic changes of the breast: the effects of time. *Am J Surg Pathol* 2004;28:47-53.
35. Ackerman LV. The pathology of radiation effect of normal and neoplastic tissue. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1972;114:447-59.
36. Peterse JL, Thunnissen FB, van Heerde P. Fine needle aspiration cytology of radiation-induced changes in nonneoplastic breast lesions. Possible pitfalls in cytodagnosis. *Acta Cytol* 1989;33:176-80.
37. Wenig BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol* 2002;15:229-54.
38. King B, Corry J. Pathology reporting in head and neck cancer--snapshot of current status. *Head Neck* 2009;31:227-31.
39. Barnes L, Johnson JT. Pathologic and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens resected for cancer. Part I. *Pathol Annu* 1986;21 Pt 1:173-250.
40. Recommendations for the reporting of specimens containing laryngeal neoplasms. Association of Directors of Anatomic and Surgery Pathology. *Mod Pathol* 1997;10:384-6.
41. Batsakis JG. Surgical excision margins: a pathologist's perspective. *Adv Anat Pathol* 1999;6:140-8.
42. Johnson RE, Sigman JD, Funk GF, Robinson RA, Hoffman HT. Quantification of surgical margin shrinkage in the oral cavity. *Head Neck* 1997;19:281-6.