

Câncer de cabeça e pescoço e radioterapia: breve contextualização

Gustavo Nader Marta^I, Samir Abdallah Hanna^{II}, João Luis Fernandes da Silva^{III},
Heloisa de Andrade Carvalho^{IV}

O câncer de cabeça e pescoço é a quinta neoplasia mais comum no mundo¹ e apresenta taxa de incidência em homens que ultrapassa 20 por 100.000 habitantes em países como Brasil, Itália, França, Espanha e Estados Unidos.² As estimativas mundiais de incidência e mortalidade do câncer da cavidade oral têm aumentado em ambos os gêneros, correspondendo a 6,6/100.000 e 3,1/100.000 entre os homens e 2,9/100.000 e 1,4/100.000 entre mulheres, respectivamente. Esse é o 11^o tipo de neoplasia mais comum e a 13^a causa de morte específica por câncer na mesma população.³ No Brasil, o número de novos casos de câncer de cavidade oral estimados para o ano de 2010 é de 14.120, sendo 10.330 em homens e 3.790 em mulheres,⁴ ocupando a oitava localização mais acometida dentre todos os tipos de câncer.⁵

Além disso, com frequência o diagnóstico é realizado em estádios clínicos avançados da doença, o que normalmente determina um maior número de casos com prognóstico reservado e aumento da taxa de sequelas e deformidades e, conseqüentemente, redução da qualidade de vida dos pacientes. A somatória desses fatores torna oneroso o tratamento e caracteriza esse tipo de câncer como importante questão de saúde pública.⁶

A prevalência e o prognóstico dos tumores de cabeça e pescoço são dependentes de múltiplas variáveis, como exposição aos fatores de risco, características moleculares do tumor, estadiamento clínico, comorbidades, tratamento realizado, entre outros.⁷

Os principais fatores de risco relacionados à patogenia da doença são tabagismo,⁸ alcoolismo,⁴ infecção viral⁹⁻¹³ (vírus Epstein-Barr e papilomavírus humano, HPV) e exposição ocupacional.^{14,15}

O uso da radioterapia para o tratamento de neoplasias teve seu início no final do século 19, após a descoberta dos raios X por Wilhelm Conrad Röntgen em 1895 e o isolamento do rádio por Marie e Pierre Curie em 1898. Logo no início do século 20, essas novas descobertas já estavam relacionadas como possibilidade terapêutica para uma variedade de doenças, inclusive o câncer.¹⁶

A radioterapia utiliza radiação ionizante para o tratamento dos tumores. Biologicamente, a irradiação interage com os tecidos orgânicos basicamente de duas formas. A primeira atua diretamente nos componentes celulares, como DNA, proteínas e lipídios, provocando alterações em sua estrutura; esse é chamado efeito direto, correspondendo a cerca de 30% do efeito biológico total. O outro mecanismo, que é o predominante, deve-se à produção local de radicais livres a partir das moléculas de água que compõem todos os tecidos do corpo, denominado efeito indireto. O principal radical livre oxidante, resultante da radiólise da água, é a hidroxila, que, ao reagir com moléculas orgânicas origina os radicais livres. A presença do oxigênio induz à formação de radicais livres peroxidantes que não se recombina para a molécula original, elevando a concentração de radicais livres no meio e, portanto, aumentando o potencial lesivo da radioterapia.¹⁷

O DNA representa um dos principais alvos da radiação e a quebra das fitas de dupla hélice pode ser irreversível, levando à morte celular. A lesão que causa esse dano irreversível é chamada de lesão letal, diferente da lesão subletal que é a predominante; nesta, existe possibilidade de reparo, principalmente pelas células saudáveis. Ainda, a peroxidação lipídica das membranas celulares resulta em alterações funcionais dessas membranas.¹⁷

Os efeitos da radiação nos tecidos podem ser do tipo precoce (agudo) ou tardio. O primeiro ocorre nas primeiras semanas após iniciada a radioterapia e predominam nos tecidos que apresentam alto índice de proliferação celular (grande susceptibilidade a apoptose). São alguns exemplos desses tecidos (chamados de resposta rápida): a pele, mucosas, tecido hematopoiético, tecido linfóide, aparelho digestivo e alguns tumores malignos.¹⁶

Os efeitos tardios ocorrem de meses a anos após o término da irradiação. São tecidos que apresentam baixa atividade mitótica, de resposta lenta, associada a morte clonogênica das células e a menor susceptibilidade a apoptose. Alguns exemplos são: lesão de nervos, insuficiência renal, obstrução ou perfura-

^I Médico residente do Departamento de Radioterapia do Centro de Oncologia do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo.

^{II} Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia. Doutorando em medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Assistente e preceptor dos residentes do Departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo.

^{III} Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia. Radioterapeuta e coordenador do departamento de Radioterapia do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo.

^{IV} Especialista em Radioterapia pelo Colégio Brasileiro de Radiologia/Associação Médica Brasileira e Sociedade Brasileira de Radioterapia. Professora e doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Radioterapeuta do Hospital Sírio-Libanês de São Paulo e Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

ção intestinal e fibrose. Em geral, quanto maior a dose por fração de radioterapia, maior a probabilidade de ocorrerem efeitos tardios.¹⁷

Existem, basicamente, duas formas de radioterapia:

- Teleterapia (*tele*, do latim “a uma distância”), conhecida como radioterapia externa, é realizada com uso de aceleradores lineares ou aparelhos de Cobalto. Nessa técnica, existe uma distância física entre o paciente e a fonte da radiação.
- Braquiterapia (*brachys*, do grego “em contato”), onde geralmente usam-se fontes de radiação em contato direto com os tecidos a serem irradiados. Nessas duas formas de radioterapia, o que acontece é a formação de fótons. O que os diferencia é a sua origem, ou seja, produzido por meio de um acelerador linear (raios X) ou por decaimento do núcleo de um isótopo instável (raios gama).

No contexto oncológico, a radioterapia tem papel na abordagem terapêutica dos pacientes com diagnóstico de câncer de cabeça e pescoço localizado e localmente avançado. Para lesões iniciais, os resultados são comparáveis àqueles obtidos com a cirurgia. Em muitos sítios, como a orofaringe e laringe,¹⁸ radioterapia produz melhores resultados funcionais e, muitas vezes, é preferível à cirurgia.¹⁹ Para lesões mais avançadas, a radioterapia é frequentemente utilizada como terapia adjuvante pós-operatória²⁰ ou em combinação com quimioterapia (radioquimioterapia concomitante) para o tratamento definitivo.^{21,22}

Importante ressaltar que, nas últimas duas décadas, houve grande progresso na radioterapia dos tumores de cabeça e pescoço, seja nas indicações e no manejo de toxicidades, seja nas técnicas utilizadas para o tratamento.

No final dos anos 90, várias instituições passaram a estudar alterações no fracionamento da radioterapia em câncer de cabeça e pescoço, tirando proveito do benefício clínico hipotético dessa estratégia nesse tipo de neoplasia, já que suas células se comportariam como de resposta tardia, permitindo mais efetividade dos tratamentos com fracionamento alterado. De fato, os ganhos foram inferidos com estudos randomizados, às custas de incremento na toxicidade, e isso ganha importância no cenário atual, onde a intensificação dos tratamentos sistêmicos passa a competir pela alta toxicidade, com reflexos na qualidade de vida dos pacientes.

Como maior expoente do ganho tecnológico e sua implicação na prática clínica para a radioterapia, o uso dos sistemas de planejamento tridimensional e a técnica de modulação da intensidade do feixe (Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT) possibilitaram maior concentração da radiação nos alvos a serem tratados, diminuindo sobremaneira a dose em tecidos normais adjacentes, consequentemente permitindo maior efetividade e menor toxicidade no tratamento.^{23,24}

Tecnicamente, a utilização do IMRT tornou-se viável pelo surgimento de aceleradores lineares equipados com colimadores multilâminas e pelo grande incremento nos softwares, permitindo tratamentos capazes de entregar simultaneamente doses

diferentes, além de proteger taticamente as estruturas sadias próximas ao tumor, como as parótidas e a medula espinal, no caso dos tumores de cabeça e pescoço.

De maneira geral, os resultados em longo prazo dos tratamentos combinados para câncer de cabeça e pescoço são satisfatórios. Entretanto, durante todo o curso do tratamento desses pacientes, complicações podem surgir com variável potencial de gravidade. Devido à localização anatômica dos órgãos vitais da fala, deglutição e respiração, os efeitos colaterais devem ser amplamente discutidos com os pacientes antes da instauração da terapia.

As principais reações agudas que podem ocorrer durante o curso da radioterapia são: mucosite, odinofagia, disfagia, esofagite, disfonia, xerostomia, alteração do paladar, radiodermite, infecções (brônco-pneumonia aspirativa e infecções orais) e perda de peso. Acometem a maioria dos pacientes e geralmente são autolimitadas em função de serem consequentes à perda de células do parênquima dos tecidos de proliferação rápida que, com o passar do tempo, são substituídas por novas células saudáveis e funcionais.²⁵ Quando ocorre acometimento de elementos do estroma ou tecidos de sustentação, o dano tende a se cronificar. Os principais efeitos colaterais tardios são xerostomia, osteorradionecrose, fibrose, ototoxicidade e disfunção tireoideana.¹⁷

Cuidados clínicos multiprofissionais antes, durante e depois do tratamento fazem-se, portanto, fundamentais e imprescindíveis para minimizar os efeitos colaterais do tratamento. Avaliação odontológica por profissional especializado, cuidados com a higiene oral, orientação nutricional e medicação sintomática fazem parte dos cuidados gerais desses pacientes. Avaliação por fonoaudiólogo e fisioterapeuta são indispensáveis no planejamento da reabilitação, com orientações específicas para cada caso.

REFERÊNCIAS

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):33-64, 1.
2. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, Ferlay J, Whelan S. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res.* 1998;18(6B):4779-86.
3. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49(1):8-31, 1.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer; 2009. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>. Acessado em 2011 (7 jun).
5. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer.* 1999;80(6):827-41.
6. Bergamasco VDB, Marta GN, Kowalski LP, Carvalho AL. Perfil epidemiológico do câncer de cabeça e pescoço no Estado de São Paulo [Epidemiological profile of the head and neck cancer in the State of São Paulo]. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2008;37(1):15-9.
7. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer.* 2005;114(5):806-16.
8. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.* 1988;48(11):3282-7.

9. Flaitz CM, Hicks MJ. Molecular piracy: the viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol.* 1998;34(6):448-53.
10. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(6):407-20.
11. Gillison ML, Lowy DR. A causal role for human papillomavirus in head and neck cancer. *Lancet.* 2004;363(9420):1488-9.
12. Shillitoe EJ, Greenspan D, Greenspan JS, Silverman S Jr. Five-year survival of patients with oral cancer and its association with antibody to herpes simplex virus. *Cancer.* 1986;58(10):2256-9.
13. Finn DG. Lymphoma of the head and neck and acquired immunodeficiency syndrome: clinical investigation and immunohistological study. *Laryngoscope.* 1995;105(4 Pt 2 Suppl 68):1-18.
14. Gordon I, Boffetta P, Demers PA. A case study comparing a meta-analysis and a pooled analysis of studies of sinonasal cancer among wood workers. *Epidemiology.* 1998;9(5):518-24.
15. Dietz A, Ramroth H, Urban T, Ahrens W, Becher H. Exposure to cement dust, related occupational groups and laryngeal cancer risk: results of a population based case-control study. *Int J Cancer.* 2004;108(6):907-11.
16. Gunderson LL, Tepper JE. *Clinical radiation oncology.* Philadelphia: United States of America: Elsevier; 2007.
17. van der Kogel A, Joiner M. *Basic clinical radiobiology.* London: Hodder Arnold; 2009.
18. Mendenhall WM, Morris CG, Amdur RJ, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol.* 2006;29(3):290-7.
19. American Society of Clinical Oncology, Pfister DG, Laurie SA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(22):3693-704.
20. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1937-44.
21. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(22):2091-8.
22. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Acessado em 2011 (7 jun).
23. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, et al. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;50(3):695-704.
24. Lee N, Xia P, Fischbein NJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy for head-and-neck cancer: the UCSF experience focusing on target volume delineation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):49-60.
25. Brockstein BE. Complications of radiotherapy for head and neck cancer. Disponível em: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=head_can/9403&selectedTitle=6%7E150&source=search_result. Acessado em 2011 (7 jun).

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Gustavo Nader Marta
Rua Frei Caneca, 750 – apto 3.052
Consolação – São Paulo (SP)
CEP 01307-000
Tel. (11) 3155-0558
E-mail: gnmarta@uol.com.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

Data de entrada: 30 de maio de 2011

Data da última modificação: 30 de maio de 2011

Data de aceitação: 14 de junho de 2011