GENIVAL BARBOSA DE CARVALHO

**Fatores prognósticos em pacientes com
carcinoma epidermoide de laringe estádios I ou II e
preservação de órgão de acordo com a modalidade
terapêutica inicial: cirurgia ou radioterapia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Genival Barbosa de
Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma
epidermoide de laringe estádios I ou II e
preservação de órgão de acordo com a modalidade
terapêutica inicial : cirurgia ou radioterapia /
Genival Barbosa de Carvalho. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Oncologia.
Orientador: Luiz Paulo Kowalski.

Descritores: 1.Neoplasias laríngeas/cirurgia
2.Neoplasias laríngeas/radioterapia 3.Neoplasias
laríngeas/preservação de órgão

USP/FM/DBD-024/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

A minha esposa **Lívia Barata** pelo amor, paciência e estímulo, além de todo o suporte sempre.

Aos meus queridos filhos **Maria Luiza** e **Tomaz** pelos sorrisos e todo carinho dedicado, vocês são o que há de melhor nas nossas vidas.

Aos meus pais **Zacarias** e **Teresinha** pelo exemplo de vida e valores, aos meus amados pais adotivos **Ana Cleide** e **Tomé Barbosa** por todo amor dedicado a mim e pelo suporte que me ajudou a seguir os caminhos por mim escolhidos.

A toda a **minha família** pelo apoio e compreensão.

Não há um só dia que não reconheça todo o amor de vocês e o suporte que me dão para alcançar meus objetivos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski pelo apoio, estímulo, sugestões e orientação que foram imprescindíveis para realização deste estudo.

Aos médicos do Departamento de Cirurgia e Cabeça e Otorrinolaringologia e do Departamento de Radioterapia do A. C. Camargo Cancer Center pelas críticas e sugestões para realização deste estudo.

Aos funcionários dos Serviços de Arquivo Médico por toda a dedicação e empenho profissional.

“Os problemas significativos que enfrentamos não podem ser resolvidos no mesmo nível de pensamento em que estávamos quando os criamos”

Albert Einstein

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3. ed. rev. ampl. mod. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviatura.....	ix
Lista de figuras.....	x
Lista de tabelas.....	xii
Lista de quadros	xv
Resumo	xvi
Abstract.....	xvii
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	6
2.1 Tumores glóticos	7
2.2 Tumores supraglóticos	10
2.3 Laringectomias convencionais e endoscópicas	12
2.4 Estadiamento clínico	13
2.5 Preservação laríngea em tumores iniciais de laringe	13
3 OBJETIVOS	15
3.1 Objetivo Geral	16
3.2 Objetivos Específicos.....	16
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
4.1 Casuística	18
4.1.1 Critérios de inclusão	18
4.1.2 Critérios de exclusão	18
4.1.3 Critérios diagnósticos e estadiamento	19
4.2 Métodos.....	20
4.2.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida	20
4.2.2 Variáveis clínicas relacionadas ao paciente	21
4.2.3 Variáveis clínicas relacionadas ao tumor	22
4.2.4 Variáveis relacionadas ao tratamento	22
4.2.5 Recorrências	25
4.2.6 Presença de segundo tumor primário	26

4.2.7	Situação na última informação objetiva de seguimento	26
4.2.8	Análise estatística	26
5	RESULTADOS	29
5.1	Resultados gerais.....	31
5.1.1	Variáveis anatomopatológicas dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico.....	39
5.2	Sobrevida global.....	45
5.3	Sobrevida câncer específica	52
5.4	Sobrevida livre de recorrência local.....	57
5.5	Taxa de preservação laríngea	65
6	DISCUSSÃO	68
7	CONCLUSÕES	79
	ANEXOS	81
	REFERÊNCIAS.....	97

LISTA DE ABREVIATURAS

ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
CEC	Carcinoma epidermoide
EC	Estádio clínico
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
RC	Razão de chances
RMN	Ressonância nuclear magnética
RR	Razão de riscos
RT	Radioterapia
SCE	Sobrevida câncer específica
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SLR	Sobrevida livre de recorrência local
SG	Sobrevida global
TC	Tomografia computadorizada
TNM	<i>Tumor Nodes Metastasis</i>
TOLS	Cirurgia transoral com laser

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Número de prontuários revistos para o estudo e seleção dos casos elegíveis.....	30
Figura 2	Probabilidade de sobrevida global.....	46
Figura 3	Probabilidade de sobrevida global por localização do tumor primário na laringe	49
Figura 4	Probabilidade de sobrevida global por estágio clínico	49
Figura 5	Probabilidade de sobrevida global por estágio cT	50
Figura 6	Probabilidade de sobrevida global por tipo de tratamento	50
Figura 7	Probabilidade de sobrevida câncer específica	52
Figura 8	Probabilidade de sobrevida câncer específica por localização do tumor primário na laringe.....	53
Figura 9	Probabilidade de sobrevida câncer por estadiamento clínico	55
Figura 10	Probabilidade de sobrevida câncer específica por estágio cT....	55
Figura 11	Probabilidade de sobrevida câncer específica por tipo de tratamento.....	56
Figura 12	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local	58
Figura 13	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por localização do tumor primário na laringe.....	60
Figura 14	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por estadiamento clínico.....	60
Figura 15	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por estágio cT.....	61

Figura 16	Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por tipo de tratamento.....	61
------------------	---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Variáveis demográficas, tabagismo, etilismo, histórico familiar e comorbidades por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado 31
Tabela 2	Variáveis clínicas relacionadas ao paciente por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado 32
Tabela 3	Variáveis clínicas relacionadas a localização, extensão do tumor e traqueostomia prévia por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado 34
Tabela 4	Distribuição das recorrências, segundo tumor primário e morte de acordo com o tratamento realizado 34
Tabela 5	Variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico empregado e complicações pós operatórias por estágio cT 36
Tabela 6	Variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico empregado por localização do tumor primário 36
Tabela 7	Variáveis relacionadas a radioterapia e complicações por estágio cT..... 38
Tabela 8	Variáveis relacionadas a radioterapia e complicações de acordo com a localização do tumor primário..... 38
Tabela 9	Variáveis anatomopatológicas de acordo como estadiamento clínico inicial..... 39
Tabela 10	Características da amostra completa do estudo por localização do tumor e tipo de tratamento 41
Tabela 11	Características da amostra pós escore de propensão por localização do tumor e tipo de tratamento 41

Tabela 12	Características da amostra completa do estudo por estadiamento clínico e tipo de tratamento	42
Tabela 13	Características da amostra pós escore de propensão por estadiamento e tipo de tratamento	42
Tabela 14	Variáveis demográficas, tabagismo, etilismo, histórico familiar e comorbidades por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado pós escore de propensão (Excluindo-se os casos sem informações).....	43
Tabela 15	Variáveis clínicas relacionadas ao paciente e ao tumor por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado pós escore de propensão (Excluindo-se os casos sem informações).....	44
Tabela 16	Características dos pacientes com perda de seguimento	45
Tabela 17	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox para o desfecho de sobrevida global	48
Tabela 18	Estimativas de sobrevida global em 5 anos por localização e estadiamento do tumor primário de acordo com o tratamento..	51
Tabela 19	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox para o desfecho de sobrevida câncer específico.....	54
Tabela 20	Estimativas de sobrevida câncer específica em 5 anos por localização e estadiamento do tumor primário de acordo com o tratamento.....	56
Tabela 21	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox para a recidiva local	59
Tabela 22	Características dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico que evoluíram com recidiva local	62

Tabela 23	Características dos pacientes submetidos a radioterapia que evoluíram com recidiva local.....	63
Tabela 24	Estimativas de sobrevida livre de recorrência local em 5 anos por localização e estadiamento do tumor primário de acordo com o tratamento.....	64
Tabela 25	Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística simples para a preservação laríngea.....	66
Tabela 26	Características dos pacientes com perda das funções laríngeas por tratamento e estágio inicial.....	67

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Variáveis demográficas, tabagismo, etilismo e histórico familiar de câncer	20
Quadro 2	Variáveis clínicas relacionadas ao paciente	21
Quadro 3	Variáveis clínicas relacionadas ao tumor e traqueostomia prévia	22
Quadro 4	Variáveis relacionadas ao tratamento	24
Quadro 5	Variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico realizado	24
Quadro 6	Variáveis anatomopatológicas analisadas.....	24
Quadro 7	Variáveis relacionadas a radioterapia.....	25

RESUMO

Carvalho GB. *Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe estádios I ou II e preservação de órgão de acordo com a modalidade terapêutica inicial: cirurgia ou radioterapia* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: A preservação do órgão em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe em estágio clínico inicial de acordo com a modalidade terapêutica ainda é controversa. Este estudo analisa as taxas de preservação laríngea e sobrevida em pacientes com carcinoma epidermoide em estádios I ou II submetidos a tratamento com cirurgia ou radioterapia pareados pelo escore de propensão por estágio clínico. **Metodologia:** É um estudo de coorte retrospectivo com pacientes tratados consecutivamente de janeiro de 1995 a dezembro de 2014. Dos 151 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão, 112 (74,%) eram portadores de tumores glóticos, 92 (60,9%) com estágio clínico I e 103 (68,2%) foram tratados com radioterapia, 96 foram selecionados pelo escore de propensão, pareados pelo estágio clínico, para cada paciente tratado com cirurgia, outro paciente com o mesmo estágio tratado com radioterapia foi selecionado. **Resultados:** O tempo de seguimento variou de 2 dias a 276 meses com mediana de 55 meses. A taxa de perda de seguimento foi 15,2%. Em relação à sobrevida global e câncer específica, não foram observadas diferenças entre as modalidades terapêuticas, mas os pacientes submetidos à radioterapia apresentaram maior taxa de recorrência local (37,5% x 12,5%, $p = 0,021$). A taxa de preservação laríngea foi de 78,5%. Não houve correlação entre a probabilidade de preservação da laringe e as variáveis estudadas, embora os pacientes classificados como ASA III ou IV e os submetidos à radioterapia apresentaram uma tendência a maior risco de perda da laringe, mas sem significância estatística. Entre os pacientes submetidos à radioterapia e que evoluíram com recorrência local, 22% foram submetidos à laringectomia parcial de resgate. **Conclusão:** pacientes portadores de tumores de laringe em estádios iniciais podem ser tratados com cirurgia ou radioterapia com taxas de sobrevida global, câncer específica e taxas de preservação laríngea semelhantes, mas é necessário acompanhamento adequado para o diagnóstico oportuno de recorrências, em fases que o paciente possa ser candidato a laringectomia parcial de resgate parcial, pois os pacientes submetidos à radioterapia apresentam maiores taxas de recidiva.

Descritores: Neoplasias laríngeas/cirurgia; Neoplasias laríngeas/radioterapia; Neoplasias laríngeas/preservação de órgão.

ABSTRACT

Carvalho GB. *Prognostic factors in patients with stage I or II laryngeal squamous cell carcinoma and organ preservation according to the initial therapeutic modality: surgery or radiotherapy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”, 2020.

Introduction: Organ preservation in patients with squamous cell carcinoma in the initial clinical stage according to the initial therapeutic modality is still controversial. This study analyzes the rates of laryngeal preservation and survival in patients with stage I or II squamous cell carcinoma underwent treatment with surgery or radiotherapy matched by the propensity score by clinical stage in relation to the therapeutic option. **Methodology:** It is a retrospective cohort study with patients treated consecutively from January 1995 to December 2014. Of the 151 patients who met the inclusion criteria, 112 (74,%) had glottic tumors, 92 (60.9%) with clinical stage I and 103 (68.2%) were treated with radiotherapy, 96 were selected by the propensity score, matched by the clinical stage, for each patient treated with surgery, another patient with the same stage treated with radiotherapy was selected. **Results:** The time of follow-up ranged from 2 days to 276 months with a median of 55 months. The rate of loss to follow-up was 15.2%. Regarding overall and cancer specific survival, no differences were observed between the therapeutic modalities, but patients underwent to radiotherapy had a higher rate of local recurrence (37.5% x 12.5%, $p = 0.021$). The laryngeal preservation rate was 78.5%. There was no correlation between the probability of larynx preservation and the variables studied, although patients classified as ASA III or IV and those underwent to radiotherapy had a tendency to a higher risk of loss of the larynx, but without statistical significance. Among patients undergoing radiotherapy who had local recurrence, 22% underwent salvage partial laryngectomy. **Conclusion:** Patients with initial laryngeal tumors may be submitted to surgery or radiotherapy with similar overall, cancer specific survival and laryngeal preservation rates, but adequate follow-up aiming to perform and partial laryngectomy to treat the local recurrence is necessary, because patients undergoing radiotherapy have higher risk of recurrence.

Descriptors: Laryngeal neoplasms/surgery; Laryngeal neoplasms/radiotherapy; Laryngeal neoplasms/organ preservation.

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O câncer de laringe é uma das neoplasias mais comuns das vias aerodigestivas superiores (Ferlay et al., 2019) e o Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer-INCA, tem uma das maiores incidências mundiais com 3.1 casos a cada 100.000 habitantes (para ambos os gêneros) e 5.7 casos a cada 100.000 homens, sendo que em 2018 a estimativa de casos novos foi de 7.670 pacientes (Ministério da Saúde, 2018). Em termos regionais, a maior incidência de tumores primários da laringe ocorreu no estado de São Paulo (14,78/100.000 no gênero masculino e 2,06/100.000 no gênero feminino), sendo mais incidente entre 50 e 70 anos de idade (Casati et al., 2012).

O consumo de tabaco e/ou de bebidas alcoólicas são os principais fatores de risco para carcinoma de laringe. Além disso o consumo de marijuana e algumas exposições profissionais (níquel, asbesto, indústrias têxteis, construção civil e madeiras) parecem estar relacionadas a um aumento na taxa de risco (Donald, 1986; Sartor, 2003). O efeito carcinogênico do refluxo gastroesofágico crônico foi demonstrado em uma revisão sistemática com metanálise (Parsel et al., 2019). O antecedente familiar de câncer de cabeça e pescoço tem sido relacionado com um fator de risco para um tumor nesta localização, por outro lado não é possível identificar se isso é efeito de algum fator genético ou simplesmente é consequência de exposição familiar aos mesmos fatores de risco (Cann et al., 1985; Turati et al., 2014).

Ao contrário do que acontece em outros tumores, as taxas de sobrevida global para os pacientes com tumores de laringe diagnosticados em estádios precoces sofreram uma queda importante, passando de 82,3% em 1985 para 74,3% em 1997 segundo análise da base de dados americana do *Surveillance, Epidemiology, and End*

Result (SEER), entretanto, nos casos com tumores com doença regional e avançada têm se mantido estáveis ou têm-se observado melhora da sobrevida (Carvalho et al., 2005). Os últimos dados SEER de 2009 a 2015 registram sobrevida em 5 anos de 77% para doença localizada e sobrevida média de 60,3%, em 2011, para todos os estádios.

Nos pacientes com doença diagnosticada nos estádios I ou II o tratamento é, em geral, unimodal utilizando-se radioterapia (RT) ou cirurgia com resultados de sobrevida global semelhantes (Kowalski et al., 1993; Stoeckli et al., 2003; Ansarin et al., 2006; Jones et al., 2010; Thomas et al., 2012; O'Hara et al., 2013).

A revisão sistemática publicada por Warner et al. (2014) identificou apenas um único estudo prospectivo e randomizado, que comparou a cirurgia e a radioterapia no tratamento de 234 pacientes com câncer inicial de laringe (somente tumores glóticos). Nos pacientes com tumores em estágio cT1N0 submetidos à radioterapia, a sobrevida global (SG) em cinco anos foi de 91,7% e de 100% nos pacientes submetidos a cirurgia. Nos pacientes com tumores em estágio cT2N0, registrou-se taxas de sobrevida em 5 anos de 88,8% em pacientes submetidos a radioterapia e de 97,4% nos submetidos ao tratamento cirúrgico. Em relação a taxa de sobrevida livre de doença (SLD), em cinco anos, nos pacientes com tumores estágio cT1N0 foi de 71,1% com a radioterapia e de 100,0% para os submetidos a tratamento cirúrgico. Nos pacientes com tumores cT2N0, tratados com radioterapia as taxas de sobrevida foram de 60,1% e de 78,7% nos tratados com cirurgia ($p = 0.036$). O risco global de viés neste estudo foi considerado alto, não há informações sobre o tratamento de resgate, taxa de preservação laríngea e o intervalo livre de laringectomia total (LT).

Na metanálise publicada por Guimarães et al. (2018), comparando a cirurgia endoscópica com radioterapia no tratamento do câncer glótico em estágio cTis/T1aN0,

observou-se melhores taxas de sobrevida global e câncer específica para os pacientes submetidos a cirurgia transoral com laser (TOLS). No que se refere, a preservação da laringe, a taxa de laringectomia total no grupo TOLS foi menor que no grupo RT. O mais importante viés observado foi o de seleção. Além disso, os pacientes com tumores em estágio clínico cT2N0 não foram avaliados.

No estudo de Hendriksma et al. (2018a), foram avaliados as taxas de preservação da laringe e os resultados funcionais de pacientes com carcinoma glótico em estágio clínico cT2N0. Os resultados sugerem que o tratamento primário com cirurgia endoscópica com laser de CO₂ resulta em maior chance de preservação da laringe do que o tratamento primário com radioterapia. A taxa média de preservação laríngea nos pacientes operados foi 88.8%, enquanto nos pacientes submetidos a radioterapia foi de 79%.

O pequeno número de falhas no tratamento e as variações locais nas preferências de tratamento por parte dos médicos e pacientes têm frustrado esforços para realizar ensaios randomizados comparando essas modalidades terapêuticas (Ridge et al., 2014).

Embora os resultados de sobrevida dos pacientes com carcinomas epidermoide (CEC) de laringe em estágios clínicos cT1N0 ou cT2N0 tenham sido amplamente estudados, relatos sobre as taxas de preservação laríngea de acordo com a modalidade terapêutica ainda são poucos frequentes. Desse modo, um grande estudo de fatores prognósticos que avalie não apenas os resultados de sobrevida e as taxas de controle local, mas também as taxas de preservação funcional da laringe de acordo com a modalidade terapêutica empregada pode ser útil na prática clínica para identificar os subgrupos de pacientes que podem beneficiar-se de diferentes estratégias terapêuticas,

assim como pode ser útil para definir critérios de inclusão e eventual estratificação de grupos em futuros estudos prospectivos.

A hipótese a ser avaliada é que os pacientes submetidos ao tratamento inicial com radioterapia apresentam maior risco de necessitarem de laringectomia total de resgate.

REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

Segundo as recomendações do *National Comprehensive Cancer Network-NCCN* (2019), os pacientes com neoplasias de laringe em estádios clínicos I ou II podem ser tratados com radioterapia ou cirurgia com ou sem esvaziamento cervical com o objetivo de preservação laríngea. A escolha terapêutica depende não somente do estadiamento clínico, mas também da experiência da equipe multidisciplinar e preferência do paciente, baseando-se também nos resultados de sobrevida e de preservação funcional da laringe.

2.1 TUMORES GLÓTICOS

No que se refere ao tratamento cirúrgico, nos tumores glóticos, a margem de ressecção considerada adequada- nas cirurgias endoscópicas- é de cerca de 1mm (Ansarin et al., 2006, Aluffi Valletti et al., 2018; Hendriksma et al., 2018b). Esta abordagem terapêutica permite um tratamento mais rápido e com provável menor custo. Por outro lado exige curva de aprendizado, treinamento específico, material cirúrgico adequado e uma boa exposição anatômica da laringe (Higgins, 2011).

Na revisão sistemática publicada por Yoo et al. (2014), os autores avaliaram os resultados da cirurgia endoscópica e da radioterapia em paciente com tumores cT1N0 glóticos. Foram revistos 1045 estudos, dos quais 146 foram incluídos. Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de sobrevida global, câncer específica e livre de recorrência local entre as modalidades terapêuticas. No entanto, foi observado uma menor alteração vocal nos pacientes submetidos a radioterapia, mas a alteração

vocal nos pacientes cirúrgicos não foi considerada significativa pelo próprios pacientes em autoavaliação.

No estudo de coorte prospectiva publicado por Mahler et al. (2010) com 351 pacientes portadores de carcinomas epidermoide de laringe glótica em estágio cT1N0 tratados entre 1986 e 2005 foi observado a probabilidade de risco para laringectomia total 13,5 vezes maior nos pacientes inicialmente tratados com radioterapia ($p=0,002$). Os pacientes submetidos a radioterapia foram tratados até 1996 enquanto os submetidos ao tratamento cirúrgico após esse período. Desse modo, o período de seguimento é distinto entre os grupos, mas a maioria das recorrências ocorreram nos primeiros três anos. Não foram observadas diferenças nas taxas de sobrevidas entre os grupos. No entanto, Chung et al., (2018), em um estudo de coorte retrospectivo com 165 pacientes portadores de carcinomas glóticos estágio clínico cT1N0 ou cT2N0, observaram que os pacientes submetidos a radioterapia apresentaram maiores taxas de sobrevida câncer específica e livre de recorrência local quando comparados a cirurgia transoral, mas com sobrevida global e taxa de preservação laríngea semelhantes.

Na metanálise publicada por Guimarães et al. (2018) com pacientes portadores de tumores glóticos estadiados como cTis/T1aN0, as taxas de sobrevida global e câncer específica foram melhores no grupo submetido ao tratamento cirúrgico. O controle local da doença, que foi avaliado em nove estudos totalizando 1481 pacientes, 728 no grupo TOLS e 753 no grupo RT, foi semelhante entre os grupos. No que se refere, a preservação da laringe, a incidência de LT no grupo TOLS foi de 3,3% e, no grupo RT, 10,5%, sendo essa diferença estatisticamente significativa ($p<0,001$). A análise subjetiva da qualidade vocal, realizada por meio do *Voice Handicap Index*

(VHI) em cinco estudos, apresentou melhor resultado no grupo tratado com RT ($p < 0,001$).

Entretanto a cirurgia endoscópica não pode ser empregada em todos os casos, pois a adequada exposição laríngea é imprescindível para o uso da técnica. Pacientes com abertura de boca limitada, retrognatia ou macroglossia, por exemplo, podem ser maus candidatos à cirurgia endoscópica devido à provável exposição inadequada da endolaringe, principalmente a região da comissura anterior (Piazza et al., 2014), essas informações podem ser obtidas na avaliação pré-operatória. Por outro lado, a radioterapia não depende de exposição laríngea e, portanto, o seu uso não é afetado por estes fatores. Em relação a técnica de radioterapia, os tumores glóticos são tratados com campo restrito, estendendo-se superiormente à incisura tireoidiana e inferiormente à borda inferior da cartilagem cricóide. As taxas de controle local para os tumores glóticos em estágio cT1N0 variam de 82% a 94% com taxas de preservação da laringe variando de 83% a 95% de preservação da laringe. As taxas de sobrevida de câncer específica em 5 anos variam de 95% a 98% (Mendenhall et al., 1994, 1996, 2004; Cellai et al., 2005.; Chera et al., 2010; Mourad et al., 2013; Ridge et al., 2014). No que se refere aos tumores glóticos em estádios cT2N0, as taxas de controle local variam de 61% a 80%, com taxa de preservação da laringe acima de 90%. As taxas de sobrevida câncer específica em 5 anos variam de 86% a 95% (Garden et al., 2003; Frata et al., 2005).

Em estudo prospectivo randomizado, multicêntrico conduzido no leste europeu, com 269 pacientes, publicado por Ogol'tsova et al. (1990), citado por Warner et al. (2014, p.6) não se observou diferença estatisticamente significativa em relação as taxas de sobrevida global em 5 anos para os pacientes com doença em estádios

cT1N0 ou cT2N0, comparado a cirurgia com a radioterapia, mas observou-se uma maior taxa de recorrência nos pacientes submetidos a RT. Apesar de ter sido o único estudo prospectivo randomizado encontrado, foram observadas falhas metodológicas importantes; os grupos não estavam balanceados, os critérios de estadiamento foram inadequados, o tratamento realizado não foi o mesmo nas diferentes instituições e o tempo de seguimento foi curto, portanto os resultados deste estudo podem ter sido comprometidos (Dey et al., 2002; Yoo et al., 2014).

No que se refere ao resultados vocais, o estudo conduzido pelo Aaltonen et al. (2014) tinha o objetivo principal de avaliar a qualidade da voz dos pacientes com câncer glótico cT1N0. Foram randomizados 60 pacientes para receber radioterapia ou ressecção endoscópica à laser. A qualidade geral da voz entre os grupos foi classificada como semelhante, mas em dois quesitos (soprosidade e astenia) o grupo de pacientes que recebeu radioterapia teve um melhor desfecho. Além disso, pacientes tratados com radioterapia relataram menos incômodos relacionados à rouquidão na vida diária dois anos após o tratamento. Os pacientes que fizeram cirurgia tiveram escores mais elevados de fechamento irregular e incompleto da glote (Aaltonen et al., 2014).

2.2 TUMORES SUPRAGLÓTICOS

Em relação ao tratamento dos tumores supraglóticos em estádios iniciais, as taxas de controle local para os pacientes tratados com radioterapia exclusiva variam de 84% a 100% para as lesões em T1 e de 74% a 86% para os tumores cT2N0, com taxa de sobrevivência câncer específica em 5 anos variando de 76% a 100% (Mendenhall et al., 1996; Hinerman et al., 2002; Jones et al., 2004). Os estudos

retrospectivos que compararam a cirurgia com radioterapia para câncer supraglótico precoce geralmente relatam melhores taxas de controle local após a cirurgia (Spriano et al., 1997; Hristov; Bajaj, 2008), embora o uso de radioterapia adjuvante e a seleção de pacientes com melhores condições clínicas para o tratamento cirúrgico possam representar vieses importantes. Tradicionalmente, as doses de radiação variaram de 60 a 70 Gy; habitualmente as lesões de cT1N0 recebem doses de 66 a 68 Gy e os tumores cT2N0 recebem um total de 70 Gy. Doses totais menores que 65 Gy estão associadas a piores taxas de controle local (Le et al., 1997; Spector et al., 1999).

No que se refere a técnica de radioterapia, regimes acelerados e de hiperfracionamento, caracterizados por maiores doses por frações diárias e menor tempo de tratamento, foram associados a melhores resultados clínicos. O aumento da dose por fração impacta nas taxas locais de controle em 5 anos: a taxa de controle local para frações de 2,25 Gy ou mais é de 84 a 100%; para frações de 2 Gy, é 77%; e para frações de 1,8 Gy, cai abaixo de 50% (Mendenhall et al., 1988; Schwaibold et al., 1988; Le et al., 1997; Yamazaki et al., 2006). A duração do tratamento também é um fator independente que afeta a chance de controle local (Rudoltz et al., 1993). As taxas de controle local variam de 95% a 100% para tratamento com duração inferior a 40 dias de 79% a 84% para tratamento com duração superior a 40 dias (van der Voet et al., 1998).

No estudo de Trotti et al. (2014) foi avaliado o esquema de hiperfracionamento (1,2 Gy duas vezes por dia) para lesões glóticas T2 em comparação com doses de radiação padrão (2 Gy por dia). O grupo de pacientes submetidos de hiperfracionamento teve uma taxa de controle local de 78% em comparação com 70%

para o grupo que recebeu fracionamento diário padrão. Apesar do ganho absoluto de 8%, esse valor não teve significância estatística ($p=0,14$).

2.3 LARINGECTOMIAS CONVENCIONAIS E ENDOSCÓPICAS

Os avanços das técnicas cirúrgicas por via transoral e da radioterapia, tornaram as laringectomias parciais tradicionais cada vez menos utilizadas como tratamento inicial (Silver et al., 2009). Das técnicas clássicas, destacam-se, a laringectomia frontolateral e a hemilaringectomia. Para todas essas técnicas, os pacientes necessitam de uma boa condição clínica, principalmente a condição pulmonar. No que se refere, a laringectomia fronto-lateral a ressecção cirúrgica inclui um segmento anterior da cartilagem tireóide que recobre a comissura anterior. Está indicada para tumores que atingem ou acometem a comissura anterior e até 1/3 da prega vocal contra lateral ao tumor (de Campora, 1991). A hemilaringectomia consiste na ressecção de uma asa da cartilagem tireóide, que pode se estender para a ressecção de uma aritenóide, sendo indicada para tumores com extensão posterior (Luna-Ortiz et al., 2010).

As principais desvantagens das cirurgias convencionais abertas em relação as cirurgias endoscópicas são a necessidade temporária de traqueostomia e de sonda nasoenteral, além do tempo de internação e reabilitação mais demorados, razão pela qual têm sido na atualidade mais empregadas em tratamentos de resgate. Nesse cenário as taxas de complicações são maiores, principalmente infecção do sítio cirúrgico e fístulas faringocutâneas (Ganly et al., 2009).

2.4 ESTADIAMENTO CLÍNICO

Os resultados terapêuticos dos pacientes portadores de tumores de laringe estão diretamente relacionados ao adequado diagnóstico e estadiamento. A acurácia do estadiamento clínico, através da associação do exame físico e exames de imagens, seja tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética, varia de 80% a 87,5% (Zbären et al., 1996; Champion; Piccirillo, 2004; Nayana et al., 2019).

No estudo de Ferri et al. (1999) com 187 pacientes portadores de câncer de laringe submetidos a tratamento cirúrgico, comparando o estadiamento clínico com o patológico, foi observado que a reação inflamatória peritumoral pode levar a um estadiamento clínico mais extenso que o patológico, por outro lado a não visualização da extensão da doença para os espaços paraglótico, pré-epiglótico ou da cortical interna da cartilagem tireoide pode levar a um subestadiamento clínico. Celakovsky et al. (2017) demonstraram que o subestadiamento clínico esteve relacionado ao maior risco de recorrência e morte por câncer de laringe.

2.5 PRESERVAÇÃO LARÍNGEA EM TUMORES INICIAIS DE LARINGE

Os principais desfechos estudados nos pacientes com tumores de laringe em estádios clínicos I ou II têm sido as taxas de sobrevida global, câncer específica e livre de recorrência local. Enquanto, a taxa de preservação laríngea não tem sido frequentemente avaliada, inclusive no estudo prospectivo randomizado citado por Warner et al. (2014). Na metanálise publicada por Guimarães et al. (2018) com pacientes com câncer glótico em estágio cTis/T1aN0, na revisão sistemática de Yoo et al. (2014) com pacientes com tumores estadiados como cT1N0 e no estudo de Hendriksma et al. (2018a) com pacientes com carcinoma glótico em estágio clínico

cT2N0 a chance de preservação laríngea foi maior no grupo submetido a cirurgia transoral a laser, quando comparado a radioterapia, no entanto o estudo de Jones et al. (2004), com 488 pacientes portadores de tumores de laringe estágio clínico I ou II, não observou diferenças significativas nas taxas de sobrevida global, câncer específica ou livre de recorrência local entre os pacientes submetidos a cirurgia em relação a radioterapia, mas os pacientes submetidos a cirurgia apresentaram taxas mais elevadas de recidiva regionais e piores resultados vocais, embora não tenha sido avaliada a taxa de preservação laríngea. A heterogeneidade nos detalhes do tratamento, os diferentes períodos de tratamento, os desenhos dos estudos e avaliação das duas modalidades terapêuticas são importantes limitações desses estudos.

Além disso, esses estudos reportaram alguns resultados divergentes nos desfechos de sobrevida global, câncer específica e livre de recorrência local, provavelmente pelos diferentes critérios inclusão, dos vieses de seleção para cada modalidade terapêutica, em decorrência da influência das decisões dos pacientes, das equipes médicas, dos períodos dos estudos, dos diversos protocolos institucionais e das diferenças nos perfis dos pacientes. Portanto, um grande estudo de coorte utilizando técnicas para reduzir a influências desses vieses nas análises dos desfechos pode ser muito útil na prática clínica.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

3.1 OBJETIVO GERAL

O estudo se propõe a analisar retrospectivamente fatores prognósticos em pacientes portadores de carcinoma espinocelular de laringe em estádios clínicos cT1N0 ou cT2N0 admitidos para tratamento no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2014 no A. C. Camargo Cancer Center.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a taxa de sobrevida global, câncer específica e livre de recorrência local de acordo com variáveis demográficas, de hábitos de vida, características clínicas, extensão tumoral, estadiamento clínico e tratamento empregado.

Avaliar as taxas de preservação funcional da laringe de acordo com a modalidade terapêutica empregada.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Este é um estudo de coorte retrospectivo, de uma série de pacientes portadores de carcinoma epidermoide de laringe, em estádios clínicos cT1N0 ou cT2N0 tratados consecutivamente entre 1995 a 2014 em uma única instituição.

Inicialmente o projeto de pesquisa do estudo foi submetido e aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa do A. C. Camargo Cancer Center (São Paulo, Brasil), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo, Brasil) e pelo Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo, Brasil) (Anexos 1, 2 e 3).

4.1.1 Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de carcinoma epidermoide de laringe em estádios clínicos cT1N0 ou cT2N0;
- Ausência de tratamento prévio;
- Tratados com finalidade curativa;
- Presença de registro das informações relevantes para o estudo nos prontuários médicos.

4.1.2 Critérios de exclusão

- História de radioterapia prévia ou cirurgia em região de cabeça e pescoço;
- Presença de outro tumor maligno sincrônico;

- Presença de metástase cervical ou à distância ao diagnóstico;
- Presença comorbidades que pudessem influenciar na função da laringe, tais como doenças neurológicas degenerativas (disfagia pós acidente vascular cerebral, esclerose lateral amiotrófica, doença de Alzheimer etc).

4.1.3 Critérios diagnósticos e estadiamento

Foram incluídos no estudo apenas os pacientes com história clínica e exame físico locorregional que incluía uma laringoscopia indireta ou vídeo nasofaringolaringoscopia para a adequada revisão do estadiamento clínico, assim como o resultado da biópsia realizada para confirmação diagnóstica. Os tumores inicialmente estadiados como cT2 obrigatoriamente deveriam ter tomografia computadorizada (TC) do pescoço/laringe ou ressonância nuclear magnética (RNM) para avaliação da extensão local do tumor dos linfonodos cervicais. No que se refere a metástases a distância, tanto a radiografia simples de tórax, quanto a TC de tórax foram aceitas para exclusão de metástase a distância e de segundo tumor primário em pulmão.

Todos os tumores foram reclassificados de acordo com a Classificação dos Tumores Malignos da União Internacional Contra o Câncer- UICC (Amin et al., 2017), somente os pacientes com exames de imagens realizados nas últimas 6 semanas anteriores ao início foram incluídos no estudo.

4.2 MÉTODOS

A busca pelos prontuários dos pacientes tratados no período do estudo foi realizada no Registro Hospitalar de Câncer e em bancos de dados institucionais e através do *software Recruit*, utilizando os termos carcinoma epidermoide, neoplasia de laringe ou CID C32.

As variáveis foram separadas em demográficas e hábitos de vida, clínicas relacionadas ao paciente e ao tumor e variáveis relacionadas ao tratamento.

4.2.1 Variáveis demográficas e hábitos de vida

Os pacientes foram agrupados conforme o gênero, idade em anos, raça, grau de instrução e relato ou não de tabagismo ou etilismo e histórico familiar de câncer (Quadro 1).

Quadro 1 - Variáveis demográficas, tabagismo, etilismo e histórico familiar de câncer

Variáveis	Categorias
Gênero	Masculino
	Feminino
Idade (anos)	
Raça	Branca
	Não branca
Grau de instrução	Não graduação
	Graduação ou mais
Tabagismo	Não
	Sim
	Ex-tabagista
Etilismo	Não
	Sim
	Ex-etilista
Histórico familiar de câncer	Não
	Sim

4.2.2 Variáveis clínicas relacionadas ao paciente

Das variáveis clínicas, foram analisadas as condições nutricionais, de acordo com Índice de Massa Corpórea (IMC), calculado pela fórmula $IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$. Os pacientes foram agrupados como baixo peso ($IMC < 18,5$), saudáveis (IMC entre 18,6 e 24,9), como excesso de peso (IMC entre 25 e 29,9) ou obesos ($IMC > 30$) (World Health Organization-WHO 2019) (Quadro 2).

As comorbidades foram avaliadas pela presença ou não conforme os dados registrados nos prontuários, incluindo anamnese, evolução clínica, laudos de exames, ficha de avaliação pré-anestésica e outros registros. Nos pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, sejam eles diagnósticos ou terapêuticos, também foi analisado a classificação da *American Society of Anesthesiologists* (ASA) da última consulta antes da cirurgia, ou antes, da biópsia para os pacientes submetidos a tratamento não cirúrgico (Quadro 2).

O nível de hemoglobina não estava acessível na maioria dos pacientes incluídos no estudo (especialmente dos não submetidos a tratamento cirúrgico) por isso não foi considerado para as análises estatísticas.

Quadro 2 - Variáveis clínicas relacionadas ao paciente

Variáveis	Categorias
IMC	$\leq 18,5$ (baixo peso) 18,6 a 24,9 (saudável) 25 a 29,9 (excesso de peso) ≥ 30 (obesos)
Comorbidades	Não Sim
ASA	I ou II (baixo risco) III ou IV (alto risco)

4.2.3 Variáveis clínicas relacionadas ao tumor e traqueostomia prévia

Os pacientes foram agrupados de acordo com o estágio clínico e a localização do tumor (glóticos, supraglóticos, subglóticos ou transglóticos), assim como a extensão ou não para a comissura anterior e pela presença ou não de traqueostomia prévia ao tratamento. Os casos com tumores em estágio clínico I foram subdivididos em cT1a ou cT1b (Quadro 3).

Quadro 3 - Variáveis clínicas relacionadas ao tumor e traqueostomia prévia

Variáveis	Categorias
Localização do tumor	Glótico Supraglótico Subglótico Transglótico
Estadiamento clínico	T1a T1b T2
Extensão para comissura anterior	Não Sim
Traqueostomia prévia	Não Sim

4.2.4 Variáveis relacionadas ao tratamento

Os pacientes foram agrupados de acordo com o tratamento realizado. Para cada um dos grupos foi avaliado o número de recorrências, segundo tumor primário, morte por câncer, mortes por quaisquer causas e se, na última avaliação, a laringe foi considerada funcional ou não (Quadro 4). Além disso, nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico foi analisado o tipo de cirurgia realizada, se endoscópica ou convencional, a presença ou não de complicações pós-operatórias locais ou sistêmicas

(Quadro 5). O estadiamento patológico foi avaliado de acordo com as margens de ressecção (Quadro 6). Nos tumores glóticos, considerou-se margem livre na peça cirúrgica quando a margem de ressecção distava pelo menos 1 mm da área mais próxima com acometimento pela neoplasia, margem exígua quando a distância entre a mucosa de aspecto normal e a área de acometimento neoplásico era menor que 1 mm e margem comprometida foi definida quando havia carcinoma epidermoide invasivo na área de ressecção. Nas demais localizações da laringe a margem de ressecção foi considerada livre quando distava pelo menos 5 mm da área com infiltração por carcinoma invasivo. Nos pacientes submetidos a cirurgia endoscópica transoral, quando a ressecção em bloco não foi factível, as margens foram analisadas a partir da amostra do leito cirúrgico.

Nos pacientes submetidos a radioterapia foram avaliados as datas de início e término do tratamento, o aparelho de radioterapia utilizado, a dose de radioterapia no tumor primário e quando indicado nos campos cervicais, se houve ou não interrupção do tratamento e complicações relacionadas (Quadro 7).

Os pacientes que na data do último contato eram portadores de traqueostomia definitiva, tinham necessidade de suporte nutricional por sonda nasoenteral ou gastrostomia e os com voz alaríngea foram considerados como portadores de laringe não funcionante.

Quadro 4 - Variáveis relacionadas ao tratamento

Variáveis	Categorias
Tratamento	Cirurgia Radioterapia
Recorrência local	Não Sim
Recorrência cervical	Não Sim
Recorrência à distância	Não Sim
Segundo tumor primário	Não Sim
Morte por câncer	Não Sim
Óbitos por outras causas	Não Sim
Laringe funcionante	Não Sim

Quadro 5 - Variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico realizado

Variável	Categorias
Tipo de cirurgia	Cirurgia endoscópica Laringectomia parcial convencional
Complicações locais pós-operatórias	Não Sim
Complicações sistêmicas pós-operatórias	Não Sim

Quadro 6 - Variáveis anatomopatológicas analisadas

Variável	Categorias
Estádio tumoral	pT1 pT2 pT3
Margem cirúrgica	Livre Exígua Comprometida

Quadro 7 - Variáveis relacionadas a radioterapia

Variáveis	Categorias
Data do início do tratamento	dd/mm/aaaa
Data do término do tratamento	dd/mm/aaaa
Dose no tumor primário	Gy
Dose nos campos cervicais	Gy
Extensão do campo de irradiação	Laringe Laringe e drenagem linfonodal
Aparelho de radioterapia	Cobalto Acelerador linear
Interrupção do tratamento	Não Sim
Complicações locais	Não Sim

4.2.5 Recorrências

A recidiva local foi definida pela presença de doença descrita no exame clínico e/ou de imagem e comprovada por análise histológica. As recidivas regionais ou a distância foram definidas quando detectadas nos exames de imagens, independentemente da confirmação histológica. A distinção dos nódulos pulmonares, entre metastáticos ou segundo tumor primário, foi feita conforme avaliação da equipe da cirurgia torácica, dos dados dos exames de imagens e resultados histopatológicos. Nos pacientes portadores de nódulos pulmonares múltiplos, periféricos em relação ao parênquima pulmonar, suspeitos pelos exames de imagens foram considerados portadores de recorrência a distância.

4.2.6 Presença de segundo tumor primário

Para a descrição de neoplasias primárias múltiplas foram utilizados os critérios descritos por Warren e Gattes em 1932, ou seja, a definição de segundo tumor primário na laringe foi feita pela ocorrência de segundo tumor com mesmo tipo histológico e no mesmo local da primeira lesão, após intervalo de cinco anos.

4.2.7 Situação na última informação objetiva de seguimento

A data da última consulta ou óbito foi utilizada para definir a situação do último contato. Os pacientes foram agrupados como vivos sem doença, vivos com doença, mortos por câncer ou mortos por outras causas. Foi considerado morte pós-operatória quando ocorrida nos trinta dias seguintes a cirurgia e que teve como causa base algum evento diretamente relacionada a mesma. Os pacientes que na última consulta estavam com doença intratável e que depois perdeu-se o seguimento foram considerados mortos pela doença.

A falta de dados nos prontuários superior a três vezes o período estipulado para retorno pela equipe médica, e quando nestes casos, não foi possível o contato telefônico ou por outros meios foi caracterizado como perda de seguimento.

4.2.8 Análise Estatística

Os dados coletados foram armazenados e analisados utilizando o software IBM SPSS versão 24 e o software livre R versão 3.5. O tempo de sobrevida calculado entre a data do início do tratamento e o óbito por qualquer causa, para a sobrevida global (SG), data do início do tratamento e morte por câncer, para a sobrevida câncer

específica (SCE) e data do início do tratamento e recorrência local, para a sobrevida livre de recorrência local (SLR).

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados, para as variáveis qualitativas foi apresentada a distribuição de frequências absolutas (n), relativas (%) e as principais medidas-resumo, como as medidas de posição e de dispersão para as variáveis quantitativas. Na avaliação de uma possível associação das principais variáveis, incluindo o tipo de tratamento realizado, com os desfechos estudados foi aplicado o teste de independência; teste exato de Fisher, teste de qui-quadrado ou o teste de qui-quadrado com correção de continuidade. A relação entre as variáveis quantitativas, como a idade, e as variáveis desfechos foi realizada por meio do teste paramétrico T de *Student* para amostras independentes (quando houve indícios de normalidade dos dados) ou pelo teste U de *Mann-Whitney* quando as suposições de normalidade não foram atendidas. O teste de *Shapiro-Wilk* foi aplicado a fim de avaliar a normalidade dos dados.

Posteriormente, com o intuito de deixar os grupos homogêneos por tipo de tratamento em relação ao EC, a fim de reduzir a influência do vieses de seleção, foi utilizado a técnica de escore de propensão em que o pareamento considerado foi de 1 para 1, ou seja, para cada paciente submetido a cirurgia um paciente, com a mesma característica, que foi submetido a radioterapia foi considerado. O método de pareamento utilizado foi o *nearest neighbor matching*. O estudo dos fatores preditivos de desfechos considerados foi realizado a partir do pareamento.

O modelo de regressão logística simples foi ajustado aos dados com o objetivo de identificar fatores que possivelmente poderiam estar associados com a preservação

funcional da laringe. Neste modelo a medida de associação de interesse é dado pela razão de chances (RC) e o respectivo intervalo com 95% de confiança (IC 95%).

Nas situações em que o tempo até o desfecho é de interesse, como sobrevida global, sobrevida câncer específica e sobrevida livre de recorrência local, a censura foi considerada quando o paciente não apresentou o evento no tempo de estudo. A curva de sobrevivência foi estimada por meio do estimador de Kaplan-Meier e o teste log-rank foi aplicado com o objetivo de comparar as curvas de sobrevivência. Os possíveis fatores de riscos para os desfechos de interesse foram avaliados por meio do modelo de riscos proporcionais de Cox simples, sendo sua influência medida pela razão dos riscos (RR) e respectivo intervalo com 95% de confiança.

O nível de significância adotado foi de 5%. Assim, resultados com valores p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. A ficha com os dados levantados encontra-se no Anexo 4.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram revisados 937 prontuários, 183 foram excluídos por não serem de pacientes com neoplasias de laringe, 603 eram portadores de neoplasia de laringe em outros estádios, tratamentos prévios ou tipos histológicos não-carcinomas epidermoide e 151 preencheram os critérios de inclusão para o estudo (Figura 1).

Figura 1 - Número de prontuários revistos para o estudo e seleção dos casos elegíveis

5.1 RESULTADOS GERAIS

Dos 151 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 124 (82,1%) eram do gênero masculino, a idade variou de 22 a 84 anos, com mediana de 61 anos, apenas 16 (11%) dos pacientes não tinham exposição ao tabagismo e 59 (41,5%) não eram etilistas. Sessenta e seis pacientes (45,2%) tinham comorbidades diagnosticadas, sendo a mais comum hipertensão presente em 14 (9,2%) pacientes, seguida de diabetes em 7 (4,2%) pacientes. Cento e três pacientes (68,2%) foram submetidos a radioterapia. Foi observado uma maior prevalência de pacientes tabagistas e etilistas no grupo submetido ao tratamento cirúrgico (Tabela 1).

Tabela 1 - Variáveis demográficas, tabagismo, etilismo, histórico familiar e comorbidades por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado

Variáveis	Categorias	Cirurgia Freq. (%)	Radioterapia Freq.(%)	Total	p*
Gênero	Feminino	5 (10,4%)	22 (21,4%)	27 (17,9%)	0,160
	Masculino	43 (89,6%)	81 (78,6%)	124 (82,1%)	
Faixa etária	≤ 70	39 (81,3%)	73 (70,9%)	112 (74,2%)	0,247
	> 70	9 (18,8%)	30 (29,1%)	39 (25,8%)	
Grau de instrução	Não graduação	32 (82,1%)	61 (75,4%)	93 (76,9%)	0,140
	Graduação ou mais	7 (17,9%)	21 (25,6%)	28 (23,1%)	
Raça	Branca	43 (89,6%)	97 (94,2%)	140 (92,7%)	0,512
	Não branca	5 (10,4%)	6 (5,8%)	11 (7,3%)	
Tabagismo	Não	0 (0,0%)	16 (16,3%)	16 (11,0%)	0,003
	Sim	36 (75,0%)	50 (51,0%)	86 (58,9%)	
	Ex-tabagista	12 (25,0%)	32 (32,7%)	44 (30,1%)	
Etilismo	Não	12 (25,0%)	47 (50,0%)	59 (41,5%)	0,005
	Sim	29 (60,4%)	43 (45,7%)	72 (50,7%)	
	Ex-etilista	7 (14,6%)	4 (4,3%)	11 (7,8%)	
Histórico familiar de câncer	Não	23 (52,3%)	53 (58,9%)	76 (56,7%)	0,578
	Sim	21 (47,7%)	37 (41,1%)	58 (43,3%)	
Comorbidades	Não	20 (42,6%)	60 (60,6%)	80 (54,8%)	0,062
	Sim	27 (57,4%)	39 (39,4%)	66 (45,2%)	

*Teste do qui-quadrado.

No que se refere as variáveis clínicas, 35 (41,2%) dos pacientes foram classificados como saudáveis pelo IMC. Dos pacientes que tinham a classificação ASA, 72 (76,6%) foram classificados como ASA 2. Não se observou diferenças significativas entre os grupos (Tabela 2).

Tabela 2 - Variáveis clínicas relacionadas ao paciente por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado

Variáveis	Categorias	Cirurgia Freq. (%)	Radioterapia Freq.(%)	Total	p•
IMC	≤ 18,5 (baixo peso)	1 (3,2%)	1 (1,9%)	2 (2,4%)	0,612
	18,6 a 24,9 (saudável)	15 (48,4%)	20 (37,0%)	35 (41,2%)	
	25 a 29,9 (excesso de peso)	11 (35,5%)	27 (50,0%)	38 (44,7%)	
	≥ 30 (obesos)	4 (12,9%)	6 (11,2%)	10 (11,8%)	
ASA	I	1 (2,4%)	4 (7,5%)	5 (5,3%)	0,622
	II	34 (82,9%)	38 (71,7%)	72 (76,6%)	
	III	5 (12,2%)	9 (17,0%)	14 (14,9%)	
	IV	1 (2,4%)	2 (3,8%)	3 (3,2%)	

* Teste do qui-quadrado

Em relação as variáveis clínicas relacionadas ao tumor, os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico eram mais frequentemente portadores de tumores em estágio II e de origem supraglótica. Enquanto que entre os pacientes submetidos a radioterapia haviam mais portadores tumores glóticos em estágio clínico I (Tabela 3). Os pacientes submetidos a radioterapia apresentaram maior taxa de recorrência local (28,2%) e os pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico maior taxa de segundo tumor primário (25,0%) (Tabela 4). Quarenta e um pacientes apresentaram algum tipo de recorrência, sendo a mais frequente a recorrência local exclusiva em 34 (22,5%), 2 (1,3%) pacientes apresentaram metástases pulmonares, um apresentou recidiva local e a distância e outro recidiva regional e a distância. Entre os 24 (15,8%) pacientes que apresentaram segundo tumor primário, os mais comuns foram; 6 (3,9%) no pulmão, em 3 (1,9%) no esôfago e em outros 3 (1,9%) na orofaringe.

Tabela 3 - Variáveis clínicas relacionadas a localização, extensão do tumor e traqueostomia prévia por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado

Variáveis	Categorias	Cirurgia Freq. (%)	Radioterapia Freq.(%)	Total	p*
Local do tumor	Glótico	22 (45,8%)	90 (87,4%)	112 (74,2%)	< 0,001
	Supraglótico	26 (54,2%)	11 (10,7%)	37 (24,5%)	
	Transglótico	0 (0,0%)	2 (1,9%)	2 (1,3%)	
Estádio tumoral	T1a	18 (37,0%)	49 (47,6%)	67 (44,4%)	0,001
	T1b	2 (4,2%)	23 (22,3%)	25 (16,6%)	
	T2	28 (58,3%)	31 (30,1%)	59 (39,1%)	
Extensão para CA**	Não	45 (93,8%)	75 (72,8%)	120 (79,5%)	0,006
	Sim	3 (6,3%)	28 (27,2%)	31 (20,5%)	
Estádio clínico	I	20 (41,7%)	72 (69,9%)	92 (60,9%)	0,002
	II	28 (58,3%)	31 (30,1%)	59 (39,1%)	
Traqueostomia prévia	Não	48 (100,0%)	101 (98,1%)	149 (98,7%)	1,00
	Sim	0 (0,0%)	2 (1,19%)	2 (1,3%)	

* Teste do qui-quadrado ** Comissura anterior

Tabela 4 - Distribuição das recorrências, segundo tumor primário e morte de acordo com o tratamento realizado

Variáveis	Categorias	Cirurgia Freq. (%)	Radioterapia Freq.(%)	p*
Recorrência local	Não	42 (87,5%)	74 (71,8%)	0,025
	Sim	6 (12,5%)	29 (28,2%)	
Laringe funcional	Não	7 (14,6%)	23 (22,3%)	0,187
	Sim	41 (85,4%)	80 (77,7%)	
Segundo tumor primário	Não	36 (75,0%)	91 (88,3%)	0,035
	Sim	12 (25,0%)	12 (11,7%)	
Morte por câncer	Não	42 (87,5%)	94 (91,3%)	0,326
	Sim	6 (12,5%)	9 (8,7%)	
Óbitos geral	Não	34 (70,8%)	80 (77,7%)	0,238
	Sim	14 (29,2%)	23 (22,3%)	

p-valor obtido pelo teste de logrank.

Entre os pacientes submetidos a cirurgia, 37 (77%) foram submetidos a laringectomias parciais convencionais, destes 12 (25%) foram submetidos a laringectomia parcial do tipo fronto-lateral. A cirurgia endoscópica foi empregada em 11 (22,9%) dos pacientes, sendo mais comum o seu emprego no último ano do estudo. Nenhum paciente com tumor transglótico foi operado. As características do tratamento cirúrgico realizado de acordo com o estágio cT e localização do tumor primário estão demonstradas nas tabelas 5 e 6, respectivamente.

Tabela 5 - Variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico empregado e complicações pós operatórias por estágio cT

Variável	Categorias	T1a	T1b	T2	Total
Cirurgia	Corpectomia	7 (38,9%)	1 (50,0%)	3 (10,7%)	11 (22,9%)
	Fronto lateral	7 (38,9%)	1 (50,0%)	4 (14,3%)	12 (25,0%)
	Fronto lat. alargada	1 (5,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
	Supraglótica	3 (16,7%)	0 (0,0%)	19 (67,9%)	22 (45,8%)
	Supracricóidea	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,1%)	2 (4,2%)
Esvaziamento cervical	Não	15 (83,3%)	2 (100,0%)	7 (25,0%)	24 (50,0%)
	Unilateral	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (7,1%)	2 (4,2%)
	Bilateral	3 (16,7%)	0 (0,0%)	19 (67,9%)	22 (45,8%)
Complicações locais	Não	16 (88,9%)	2 (100,0%)	13 (46,4%)	31 (64,6%)
	Sim	2 (11,1%)	0 (0,0%)	15 (53,6%)	17 (35,4%)

Tabela 6 - Variáveis relacionadas ao tratamento cirúrgico empregado por localização do tumor primário.

Variáveis	Categorias	Glótico	Supraglótico	Transglótico	Total
Cirurgia	Endoscópica	9 (40,9%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	11 (22,9%)
	Fronto lateral	12 (54,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	12 (25,0%)
	Fronto lat. alargada	1 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (2,1%)
	Supraglótica	0 (0,0%)	22 (84,6%)	0 (0,0%)	22 (45,8%)
	Supracricóide	0 (0,0%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)
Esvaziamento cervical	Não	21 (95,5%)	3 (11,5%)	0 (0,0%)	24 (50,0%)
	Unilateral	0 (0,0%)	2 (7,7%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)
	Bilateral	1 (4,5%)	21 (80,8%)	0 (0,0%)	22 (45,8%)
Complicações locais	Não	22 (100,0%)	9 (34,6%)	0 (0,0%)	31 (64,6%)
	Sim	0 (0,0%)	17 (64,5%)	0 (0,0%)	17 (35,4%)

Dos pacientes submetidos a radioterapia, 102 (99%) foram tratados em aceleradores lineares (99%). A mediana de duração do tratamento foi de 51 dias, variando de 26 a 85 dias. Quase todos os pacientes (95,1%) apresentaram algum tipo de complicação local, sendo mais comum a radiodermite, mas apenas 4 (3,9%) interromperam o tratamento por complicações (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Variáveis relacionadas radioterapia e complicações por estágio cT

Variáveis	Categorias	T1a	T1b	T2	Total
Aparelho	Co	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,0%)
	Acelerador linear	48 (98%)	23 (100,0%)	31 (100,0%)	102 (99,0%)
Dose final tumor	mediana (Gy)	66,0 (51,7-70,4)	64,2 (50,5-70)	69,7 (54-74,4)	66 (49,5-74,4)
Dose cervical	mediana (Gy)	0	0	50,4 (45-60)	
Duração do tratamento	mediana (dias)	51 (26-85)	51 (32-77)	50 (33-66)	51 (26-85)
Complicações	Não	47 (95,9%)	22 (95,6%)	29 (93,5%)	98 (95,1%)
	Sim	2 (4,1%)	1 (4,3%)	2 (6,5%)	5 (4,9%)
Interrupção	Não	49 (100%)	23 (100%)	27 (87,1%)	99 (96,1%)
	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (12,9%)	4 (3,9%)
Suporte nutricional	Não	49 (100%)	23 (100%)	30 (96,1%)	102 (99%)
	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	1 (1%)

Tabela 8 - Variáveis relacionadas ao tratamento radioterápico e complicações de acordo com a localização do tumor primário

Variáveis	Categorias	Glótico	Supraglótico	Transglótico	Total
Aparelho	Cobalto	1 (1,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,97%)
	Ac linear	89 (98,8%)	11 (100,0%)	2 (100,0%)	102 (99,03%)
Dose final tumor	mediana (Gy)	66 (49,5-74,4)	70,2 (69-72,4)	70,9 (67,5-74,4)	66 (49,5-74,4)
Duração do tratamento	Mediana (dias)	50,5 (26-85)	62,5 (49-79)	62,5 (59-66)	51 (26-85)
Complicações	Não	86 (95,6%)	10 (90,9%)	2 (100,0%)	98 (95,1%)
	Sim	4 (4,4%)	1 (9,1%)	0 (0,0%)	5 (4,9%)
Interrupção	Não	85 (94,4%)	7 (63,6%)	2 (100,0%)	90 (90,9%)
	Sim	5 (5,6%)	4 (36,4%)	0 (0,0%)	9 (9,1%)
Suporte nutricional	Não	90 (100,0%)	11 (100%)	2 (100,0%)	103 (100,0%)
	Sim	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

5.1.1 Variáveis anatomopatológicas dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico

A maioria dos 48 pacientes foi submetida à ressecção com margens livres (39 casos, 81,9%). Em relação ao estadiamento patológico, dos 18 pacientes classificados como cT1a; 3 (16,7%) foram estadiados como pT2, dos 28 classificados como cT2; 6 (21,4%) foram classificados como pT1, outros 6 (21,4%) como pT3 por invasão do espaço paraglótico (Tabela 9).

Tabela 9 - Variáveis anatomopatológicas de acordo como estadiamento clínico inicial

Variáveis	Categorias	cT1a	cT1b	cT2	Total
Margens cirúrgicas	Livre	14 (77,8%)	2 (100%)	23 (82,1%)	39 (81,9%)
	Exígua	1 (5,6%)	0 (0,0%)	3 (10,7%)	4 (8,3%)
	Comprometida	3 (16,7%)	0 (0,0%)	2 (7,1%)	5 (10,4%)
Estadiamento patológico	pT1	15 (83,3%)	2 (100%)	6 (21,4%)	23 (47,9%)
	pT2	3 (16,7%)	0 (0,0%)	11 (39,3%)	14 (29,2%)
	pT3	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (21,4%)	6 (12,5%)
	pT4	0 (0,0%)	0 (0,0%)	5 (17,9%)	5 (10,4%)

Dentre as diferenças observadas entre os grupos (Tabelas 1 e 3), os resultados de sobrevida global, câncer específica, livre de recorrência local e a taxa de preservação laríngea foram avaliados a partir da realização do escore de propensão pelo estadiamento clínico inicial. Inicialmente, tentou-se realizar o pareamento dos grupos pela localização do tumor primário, mas pela grande diferença entre as categorias e pequeno número de casos de tumores transglóticos, mesmo após o pareamento os grupos continuaram desbalanceados (Tabelas 10 e 11). Então, realizou-se o pareamento pelo estadiamento, tornando os grupos homogêneos (Tabelas 12 e 13).

Tabela 10 - Características da amostra completa do estudo por localização do tumor e tipo de tratamento

Variável	Categorias		Tipo de tratamento		Total	valor p
			Cirurgia	Radioterapia		
Localização	Glótico	n	22	90	112	<0.0001
		%	45,8%	87,4%	74,2%	
	Supraglótico	n	26	11	37	
		%	54,2%	10,7%	24,5%	
	Transglótico	n	0	2	2	
		%	0,0%	1,9%	1,3%	
	Total	n	48	103	151	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 11 - Características da amostra pós escore de propensão por localização do tumor e tipo de tratamento

Variável	Categorias		Tipo de tratamento		Total	valor p
			Cirurgia	Radioterapia		
Localização	Glótico	n	22	37	59	0,03
		%	45,8%	77,1%	61,5%	
	Supraglótico	n	26	11	37	
		%	54,2%	22,9%	38,5%	
	Total	n	48	48	96	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 12 - Características da amostra completa do estudo por estadiamento clínico e tipo de tratamento

Variável	Categorias		Tipo de tratamento		Total	valor p
			Cirurgia	Radioterapia		
EC	I	n	20	72	92	0,002
		%	41,7%	69,9%	60,9%	
	II	n	28	31	59	
		%	58,3%	30,1%	39,1%	
	Total	n	48	103	151	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabela 13 - Características da amostra pós escore de propensão por estadiamento e tipo de tratamento

Variável	Categorias		Tipo de tratamento		Total	valor p
			Cirurgia	Radioterapia		
EC	I	n	20	20	40	0,999
		%	41,7%	41,7%	41,7%	
	II	n	28	28	56	
		%	58,3%	58,3%	58,3%	
	Total	n	48	48	96	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	

Portanto, dos 151 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 96 foram pareados de acordo com estadiamento clínico e considerados para análises de sobrevida global, câncer específica, livre de recorrência e a taxa de preservação funcional da laringe. As tabelas 14 e 15 demonstram as demais características da amostra após o escore de propensão.

Tabela 14- Variáveis demográficas, tabagismo, etilismo, histórico familiar e comorbidades por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado, pós escore de propensão

Variáveis	Categorias	Cirurgia Freq. (%)	Radioterapia Freq.(%)	Total	p*
Gênero	Feminino	5 (10,4%)	11 (22,9%)	16 (16,7%)	0,170
	Masculino	43 (89,6%)	37 (77,1)	80 (83,3%)	
Faixa etária	≤ 70	39 (81,3%)	39 (81,3%)	78 (81,3%)	1
	> 70	9 (18,8%)	9 (18,8%)	18 (18,8%)	
Grau de instrução	Não graduação	32 (82,1%)	27 (72,9%)	59 (77,6%)	0,198
	Graduação ou mais	7 (17,9%)	10 (27,10%)	17 (22,4%)	
Raça	Branca	43 (89,6%)	46 (95,8%)	89 (92,7%)	0,488
	Não branca	3 (6,3%)	1 (2,1%)	4 (4,2%)	
Tabagismo	Não	0 (0,0%)	7 (15,2%)	7 (7,4%)	0,006
	Sim	36 (75,0%)	23 (50,0%)	59 (62,8%)	
	Ex-tabagista	12 (21,2%)	16 (34,8%)	28 (29,8%)	
Etilismo	Não	12 (25,0%)	21 (47,7%)	33 (35,9%)	0,021
	Sim	29 (60,4%)	22 (50,0%)	51 (55,4%)	
	Ex-etilista	7 (14,6%)	1 (2,3%)	8 (8,7%)	
Histórico familiar de câncer	Não	23 (52,3%)	21 (51,2%)	44 (51,8%)	0,548
	Sim	21 (27,7%)	20 (48,8%)	41 (48,2%)	
Comorbidades	Não	20 (42,6%)	28 (59,6%)	48 (51,1%)	0,074
	Sim	27 (57,4%)	19 (40,4%)	46 (48,9%)	

- Teste de qui-quadrado

Tabela 15- Variáveis clínicas relacionadas ao paciente e ao tumor por categorias e frequências de acordo com o tratamento realizado, pós escore de propensão

Variáveis	Categorias	Cirurgia Freq. (%)	Radioterapia Freq.(%)	Total	p•
IMC	≤ 18,5 (baixo peso)	1 (3,2%)	1 (4,5%)	2 (3,8%)	0,609
	18,6 a 24,9 (saudável)	15 (48,4%)	7 (31,8%)	22 (41,5%)	
	25 a 29,9 (excesso de peso)	11 (35,5%)	12 (54,5%)	23 (43,4%)	
	≥ 30 (obesos)	4 (12,9%)	2 (9,1%)	6 (11,3%)	
ASA	I	1 (2,4%)	2 (10,0%)	3 (4,9%)	0,409
	II	34 (82,9%)	14 (70,0%)	48 (78,7%)	
	III	5 (12,2%)	4 (20,0%)	9 (14,8%)	
	IV	1 (2,4%)	0 (0,0%)	1 (1,6%)	
Local do tumor	Glótico	22 (45,8%)	39 (81,3%)	61 (65,3%)	0,03
	Supraglótico	26 (54,2%)	7 (14,6%)	33 (34,4%)	
	Transglótico	0 (0,0%)	2 (4,2%)	2 (2,1%)	
Estádio tumoral	T1a	18 (37,%)	14 (29,2%)	32 (33,3%)	0,287
	T1b	2 (4,2%)	6 (12,5%)	8 (8,3%)	
	T2	28 (58,3%)	28 (58,3%)	56 (58,3%)	
Extensão para CA**	Não	45 (93,8%)	37 (77,1%)	82 (85,4%)	0,04
	Sim	3 (6,3%)	11 (22,9%)	14 (14,6%)	
Estádio clínico	I	20 (41,7%)	20 (41,7%)	40 (41,7%)	0,999
	II	28 (58,3%)	28 (58,3%)	56 (58,3%)	
Traqueostomia prévia	Não	48 (100%)	46 (95,8%)	94 (97,9%)	0,247
	Sim	0 (0,0%)	2 (4,2%)	2 (2,1%)	

• Teste de qui-quadrado. ** Comissura anterior

5.2 SOBREVIDA GLOBAL

O tempo de seguimento variou de 2 dias a 276 meses com média de 68,7 meses e mediana de 55 meses.

A taxa de perda de seguimento foi 15,2% (23 pacientes), o tempo de seguimento entre estes pacientes foi de 18 dias a 97 meses, com mediana de 34 meses de seguimento até a perda de seguimento clínico. Não se observou diferenças significativas entre os pacientes que perderam seguimento de acordo com as variáveis avaliadas (Tabela 16).

Tabela 16 - Características dos pacientes com perda de seguimento

Variável	Categorias	Perda de seguimento		Total	p*
		Não (73)	Sim (23)		
Gênero	F	14 (19,2%)	2 (8,7%)	16 (16,7%)	0,343
	M	59 (80,8%)	21 (91,3%)	80 (83,3%)	
Faixa etária	≤ 70 anos	58 (79,5%)	20 (87,0%)	78 (81,2%)	0,548
	> 70 anos	15 (20,5%)	3 (13,0%)	18 (18,8%)	
Grau de instrução	Não graduação	44 (80%)	15 ((71,4%)	59 (77,6%)	0,116
	Graduação	11 (20%)	6 (28,6%)	17 (22,4%)	
Período de tratamento	1995 a 2000	28 (38,4%)	14 (60,9%)	42 (43,8%)	0,169
	2001 a 2005	21 (28,8%)	6 (26,1%)	27 (28,1%)	
	2006 a 2010	18 (24,7%)	3 (13%)	21 (21,9%)	
	2010 a 2014	6 (8,2%)	0 (0,0%)	6 (6,2%)	
Localização do tumor	Glótico	45 (61,6%)	16 (69,6%)	61 (63,5%)	0,625
	Supraglótico	26 (35,6%)	7 (30,4%)	33 (34,4%)	
	Transglótico	2 (2,7%)	0 (0,0%)	2 (2,1%)	
Estádio cT	cT1a	22 (30,1%)	10 (43,5%)	32 (33,3%)	0,470
	cT1b	6 (8,2%)	2 (8,7%)	8 (8,3%)	
	cT2	45 (61,6%)	11 (47,8%)	56 (58,3%)	
Tratamento realizado	Cirurgia	33 (45,2%)	15 (65,2%)	48 (50,0%)	0,150
	Radioterapia	40 (54,8%)	8 (34,8%)	48 (50,0%)	

* Teste de qui-quadrado

A probabilidade de sobrevida global foi de 78,6% em 5 anos e de 64,2% em 10 anos (Figura 2).

Figura 2 - Probabilidade de sobrevida global

A taxa de sobrevivência, em 5 anos, dos pacientes portadores de tumores de localização glótica foi de 78,9% dos de localização não glótica 67,9% ($p=0,59$), nos tumores em estágio clínico I foi de 80,9% e nos em estágio II foi de 70,4% ($p=0,61$), dos tumores estadiados como cT1a foi de 79,4%, dos cT1b foi de 87,5% dos cT2 de 73% ($p=0,72$). Em relação ao tratamento, a taxa de sobrevivência nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico foi de 70,4% e radioterapia de 77,6% ($p=0,43$). Não foram observadas diferenças na probabilidade de sobrevida global de acordo com as variáveis estudadas (Tabelas 17 e 18, Figuras 3, 4, 5 e 6).

Tabela 17 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox para o desfecho de sobrevida global

Variável	Categoria	Não evento (n=70)	Evento (n=26)	HR	IC(95%)		valor p
					Inferior	Superior	
Gênero	Feminino	13 (18,6%)	3 (11,5%)	Ref			
	Masculino	57 (81,4%)	23 (88,5%)	1.712	0.514	5.705	0.381
Faixa Etária	≤70 anos	56 (80,0%)	22 (84,6%)	Ref			
	> 70 anos	14 (20,0%)	4 (15,4%)	0.784	0.270	2.277	0.655
Raça	Branca	65 (92,9%)	24 (92,3%)	Ref			
	Não branca	5 (7,1%)	2 (7,7%)	2.359	0.547	4.001	0.250
Grau de instrução	Não graduação	44 (78,6%)	15 (75,0%)	Ref			
	Graduação	12 (21,4%)	5 (25,0%)	1.247	0.451	3.450	0.670
Tabagismo	Não	6 (8,8%)	1 (3,8%)	Ref			
	Sim	41 (60,3%)	18 (69,2%)	2.495	0.333	18.713	0.374
	Ex-tabagista	21 (30,9%)	7 (26,9%)	2.128	0.261	17.320	0.480
Etilismo	Não	24 (36,4%)	9 (34,6%)	Ref			
	Sim	38 (57,6%)	13 (50,0%)	1.071	0.457	2.507	0.874
	Ex-etilista	4 (6,1%)	4 (15,4%)	3.041	0.930	9.945	0.066
Comorbidades	Não	35 (51,5%)	13 (50,0%)	Ref			
	Sim	33 (48,5%)	13 (50,0%)	0.792	0.367	1.712	0.553
IMC	Não saudável	24 (57,1%)	7 (63,6%)	Ref			
	Saudável	18 (42,9%)	4 (36,4%)	0.993	0.282	3.504	0.992
ASA	1 ou 2	39 (84,8%)	12 (80,0%)	Ref			
	3 ou 4	7 (15,2%)	3 (20,0%)	1.386	0.385	4.991	0.617
Localização	Não Glótico	23 (32,9%)	12 (46,2%)	Ref			
	Glótico	47 (67,1%)	14 (53,8%)	0.808	0.373	1.748	0.588
cT	1a	26 (37,1%)	6 (23,1%)	Ref			
	1b	5 (7,1%)	3 (11,5%)	1.599	0.399	6.407	0.507
	2	39 (55,7%)	17 (65,4%)	1.412	0.557	3.582	0.468
EC	I	31 (44,3%)	9 (34,6%)	Ref			
	II	39 (55,7%)	17 (65,4%)	1.236	0.551	2.773	0.608
ExtComAnterior	Não	61 (87,1%)	21 (80,8%)	Ref			
	Sim	9 (12,9%)	5 (19,2%)	1.298	0.488	3.450	0.601
Tratamento	Cirurgia	34 (48,6%)	14 (53,8%)	Ref			
	Radioterapia	36 (51,4%)	12 (46,2%)	0.736	0.340	1.592	0.436

Figura 3 - Probabilidade de sobrevida global por localização do tumor primário na laringe

Figura 4 - Probabilidade de sobrevida global por estadiamento clínico

Figura 5 - Probabilidade de sobrevida global por estágio cT

Figura 6 - Probabilidade de sobrevida global por tipo de tratamento

Tabela 18 - Estimativas de sobrevida global em 5 anos por localização e estadiamento do tumor primário de acordo com o tratamento

Variáveis	Categorias		Tratamento		p
			Cirurgia	Radioterapia	
Localização/ Estadiamento	Glótico	T1	76,5%	78,9%	0,387
		T2	80,0%	75,0%	0,464
	Supraglótico	T1	66,7%	100%	0,564
		T2	65,2%	50,0%	0,321

5.3 SOBREVIDA CÂNCER ESPECÍFICA

A probabilidade de sobrevida câncer específica foi de 89,7% em 5 anos e 83,2% em 10 anos (Figura 7).

Figura 7 - Probabilidade de sobrevida câncer específica

A taxa de sobrevivência câncer específica, em 5 anos, dos pacientes portadores de tumores de localização glótica foi de 85,9% e dos de localização não glótica de 87,6% ($p=0,61$), nos tumores em estágio clínico I foi de 87,1% e nos em estágio II foi de 88,2% ($p=0,47$). Em relação ao estágio cT, nos tumores estadiados como cT1a foi de 87,3%, dos cT1b foi de 70,0% dos cT2 de 88,2% ($p=0,64$), nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico a taxa de sobrevivência foi de 89,2% e nos submetidos a radioterapia foi de 86,7% ($p=0,78$). Não se observou correlação significativa entre esse desfecho e as variáveis estudadas (Tabela 19, Figuras 8, 9, 10 e 11). Os pacientes portadores de tumores de localização supraglótica em estágio cT2 submetidos a radioterapia apresentaram menores taxa de sobrevida câncer específica que os pacientes submetidos a cirurgia, 91,3% e 66,7% respectivamente ($p=0,03$) (Tabela 20).

Figura 8 - Probabilidade de sobrevida câncer específica por localização do tumor primário na laringe

Tabela 19 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox para o desfecho de sobrevida câncer específico

Variável	Categoria	Não evento (n=84)	Evento (n=12)	HR	IC(95%)		valor p
					Inferior	Superior	
Gênero	F	15 (17,9%)	1 (8,3%)	Ref			
	M	69 (82,1%)	11 (91,7%)	2.478	0.320	19.206	0.385
Faixa Etária	≤70 anos	67 (79,8%)	11 (91,7%)	Ref			
	> 70 anos	17 (20,2%)	1 (8,3%)	0.398	0.051	3.082	0.377
Grau de instrução	Não graduação	53 (80,3%)	6 (60,0%)	Ref			
	Graduação	13 (19,7%)	4 (40,0%)	2.550	0.708	9.182	0.152
Raça	Branca	77 (91,7%)	12 (100,0%)				
	Não branca	7 (8,3%)	0 (0,0%)	NA			
Tabagismo	Não	7 (8,5%)	0 (0,0%)	NA			
	Sim	50 (61,0%)	9 (75,0%)	NA			
	Ex-tabagista	25 (30,5%)	3 (25,0%)	NA			
Etilismo	Não	28 (35,0%)	5 (41,7%)	NA			
	Sim	44 (55,0%)	7 (58,3%)	NA			
	Ex-etilista	8 (10,0%)	0 (0,0%)	NA			
Comorbidades	Não	42 (51,2%)	6 (50,0%)	Ref			
	Sim	40 (48,8%)	6 (50,0%)	0.793	0.255	2.464	0.688
IMC	Não saudável	28 (58,3%)	3 (60,0%)				
	Saudável	20 (41,7%)	2 (40,0%)	1.081	0.176	6.659	0.933
ASA	1 ou 2	45 (83,3%)	6 (85,7%)	Ref			
	3 ou 4	9 (16,7%)	1 (14,3%)	0.972	0.113	8.327	0.979
Localização	Não Glótico	31 (36,9%)	4 (33,3%)	Ref			
	Glótico	53 (63,1%)	8 (66,7%)	1.359	0.409	4.519	0.616
cT	1a	28 (33,3%)	4 (33,3%)	Ref			
	1b	6 (7,1%)	2 (16,7%)	1.604	0.293	8.786	0.586
	2	50 (59,5%)	6 (50,0%)	0.759	0.214	2.690	0.669
EC	I	34 (40,5%)	6 (50,0%)	Ref			
	II	50 (59,5%)	6 (50,0%)	0.664	0.214	2.058	0.478
ExtComAnterior	Não	72 (85,7%)	10 (83,3%)	Ref			
	Sim	12 (14,3%)	2 (16,7%)	1.066	0.233	4.883	0.934
Tratamento	Cirurgia	42 (50,0%)	6 (50,0%)	Ref			
	Radioterapia	42 (50,0%)	6 (50,0%)	0.854	0.275	2.651	0.784

Figura 9 - Probabilidade de sobrevida câncer específica por estadiamento clínico

Figura 10 - Probabilidade de sobrevida câncer específica por estágio cT

Figura 11 - Probabilidade de sobrevida câncer específica por tipo de tratamento

Tabela 20 - Estimativas de sobrevida câncer específica em 5 anos por localização e estadiamento do tumor primário de acordo com o tratamento

Variáveis	Categorias		Tratamento		p
			Cirurgia	Radioterapia	
Localização/ Estadiamento	Glótico	T1	82,4%	84,2%	0,507
		T2	80,0%	95,0%	0,07
	Supraglótico	T1	100%	100%	1
		T2	91,3%	66,7%	0,03

5.4 SOBREVIDA LIVRE DE RECORRÊNCIA LOCAL

A probabilidade de sobrevida livre de recorrência local foi 76,5% em 5 anos e 67,6% em 10 anos (Figura 12), sendo a taxa de recorrência de 12,5% nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico e 37,5% nos pacientes submetidos a radioterapia ($p=0,021$). Os pacientes classificados com ASA 3 ou 4, os portadores de tumores glóticos e os submetidos a radioterapia apresentaram maior probabilidade de recorrência local, mas estas diferenças não alcançaram significância estatística na amostra estudada. Por outro lado, não se observou correlação entre o risco de recorrência local com as demais variáveis estudadas, entre elas; gênero, exposição ao tabagismo, etilismo, estágio cT e a extensão ou não para comissura anterior.

A taxa de sobrevivência livre de recorrência local, em 5 anos, dos pacientes portadores de tumores de localização glótica foi de 76,5% e dos de localização não glótica de 83,7% ($p=0,048$), nos tumores em estágio clínico I foi de 79,3% e nos em estágio II foi de 79,2 % ($p=0,53$). Em relação ao estágio cT, nos tumores estadiados como cT1a foi de 79,2%, dos cT1b foi de 74,3% dos cT2 de 79,2% ($p=0,73$), nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico a taxa de sobrevivência foi de 84,3% e a radioterapia de 63,6% ($p=0,02$) (Tabela 21 e Figuras 13, 14, 15 e 16).

Figura 12 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local

Tabela 21 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão de Cox para a recidiva local

Variável	Categoria	Não evento (n=72)	Evento (n=24)	HR	IC(95%)		valor p
					Inferior	Superior	
Gênero	F	13 (18,1%)	3 (12,5%)	Ref			
	M	59 (81,9%)	21 (87,5%)	1.594	0.475	5.347	0.450
Faixa Etária	≤70 anos	55 (76,4%)	23 (95,8%)	Ref			
	> 70 anos	17 (23,6%)	1 (4,2%)	0.164	0.022	1.217	0.077
Raça	Branca	65 (90,3%)	24 (100%)				
	Não branca	7 (9,7%)	0 (0%)	NA			
Grau de instrução	Não graduação	43 (76,8%)	16 (80,0%)	Ref			
	Graduação	13 (23,2%)	4 (20,0%)	0.866	0.289	2.595	0.798
Tabagismo	Não	6 (8,6%)	1 (4,2%)	Ref			
	Sim	44 (62,9%)	15 (62,5%)	2.012	0.265	15.251	0.499
	Ex-tabagista	20 (28,6%)	8 (33,3%)	2.233	0.279	17.883	0.449
Etilismo	Não	25 (36,8%)	8 (33,3%)	Ref			
	Sim	36 (52,9%)	15 (62,5%)	1.406	0.596	3.320	0.436
	Ex-etilista	7 (10,3%)	1 (4,2%)	0.734	0.091	5.890	0.771
Comorbidades	Não	35 (50,0%)	13 (54,2%)	Ref			
	Sim	35 (50,0%)	11 (45,8%)	0.663	0.296	1.483	0.317
IMC	Não saudável	25 (59,5%)	6 (54,5%)	Ref			
	Saudável	17 (40,5%)	5 (45,5%)	1.163	0.354	3.821	0.803
ASA	1 ou 2	42 (89,4%)	9 (64,3%)	Ref			
	3 ou 4	5 (10,6%)	5 (35,7%)	3.092	1.030	9.285	0.044
Localização	Não Glótico	30 (41,7%)	5 (20,8%)	Ref			
	Glótico	42 (58,3%)	19 (79,2%)	2.705	1.008	7.261	0.048
cT	1a	23 (31,9%)	9 (37,5%)	Ref			
	1b	6 (8,3%)	2 (8,3%)	0.695	0.150	3.219	0.642
	2	43 (59,7%)	13 (54,2%)	0.718	0.306	1.681	0.445
EC	I	29 (40,3%)	11 (45,8%)	Ref			
	II	43 (59,7%)	13 (54,2%)	0.775	0.347	1.731	0.534
ExtComAnterior	Não	62 (86,1%)	20 (83,3%)	Ref			
	Sim	10 (13,9%)	4 (16,7%)	1.021	0.349	2.991	0.969
Tratamento	Cirurgia	42 (58,3%)	6 (25,0%)	Ref			
	Radioterapia	30 (41,7%)	18 (75,0%)	2.967	1.177	7.479	0.021

Figura 13 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por localização do tumor primário na laringe

Figura 14 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por estadiamento clínico

Figura 15 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por estágio cT

Figura 16 - Probabilidade de sobrevida livre de recorrência local por tipo de tratamento

Entre os 48 pacientes inicialmente tratados por cirurgia, 6 (12,5%) evoluíram com recidiva local, 3 inicialmente tinham sido submetidos a cirurgia endoscópica transoral, 2 a laringectomia parcial fronto-lateral e 1 a fronto-lateral alargada. Não se observou a correlação do estágio, localização, extensão para comissura anterior ou status das margens com recidiva local. Os pacientes submetidos a cirurgia endoscópica transoral apresentaram maior risco de recorrência local (Tabela 22). Dos 6 pacientes submetidos a cirurgia e que evoluíram com recidiva local, 3 (50%) foram submetidos a quimiorradioterapia, como opção para preservação laríngea no resgate, destes dois morreram por metástases a distância e os demais foram submetidos a laringectomia total com esvaziamento cervical e radioterapia adjuvante, desde um morreu por recidiva peritrapeostoma.

Tabela 22 - Características dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico que evoluíram com recidiva local

Variável	Categoria	Recorrência local		Total	p*
		Não (42)	Sim (6)		
Estádio cT	cT1a	14 (33,3%)	4 (66,7%)	18 (37,5%)	0,276
	cT1b	2 (4,8%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)	
	cT2	26 (61,9%)	2 (33,3%)	28 (58,3%)	
Localização do tumor	Glótico	17 (40,5%)	5 (83,3%)	22 (45,8%)	0,062
	Supraglótico	25 (59,5%)	1 (16,7%)	26 (54,2%)	
Extensão para comissura anterior	Não	39 (92,9%)	6 (100%)	45 (93,8%)	0,664
	Sim	3 (7,1%)	0 (0,0%)	3 (6,2%)	
Tipo de cirurgia	Endoscópica	8 (19,0%)	3 (50,0%)	11 (22,9%)	0,012
	Fronto-lateral	10 (23,8%)	2 (33,3%)	12 (25%)	
	Fronto-lateral alargada	0 (0,0%)	1 (16,7%)	1 (2,1%)	
	Supraglótica	22 (52,4%)	0 (0,0%)	22 (45,8%)	
	Supracricóide	2 (4,8%)	0 (0,0%)	2 (4,2%)	
Status das margens	Livre	38 (90,5%)	5 (83,3%)	43 (89,6%)	0,750
	Exígua	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Comprometida	4 (9,5%)	1 (16,7%)	5 (10,4%)	
Óbito por cancer	Não	38 (90,5%)	4 (66,7%)	42 (87,5%)	0,157
	Sim	4 (9,5%)	2 (33,3%)	6 (12,5%)	

• Teste do qui-quadrado

Em relação aos 48 pacientes submetidos inicialmente a radioterapia, 18 (37,5%) evoluíram com recidiva local. Não se observou correlação do estágio e localização do tumor, da extensão para comissura anterior, se houve ou não interrupção ou complicação do tratamento e o risco de recorrência local. Os pacientes que evoluíram com recidiva local apresentaram maiores taxa de óbitos pela doença ($p=0,013$) (Tabela 23). Dos 18 pacientes que evoluíram com recidiva local, 14 (77,7%) foram submetidos a LT com esvaziamento cervical de resgate, 2 laringectomia fronto-lateral, 1 a laringectomia supracricóide e 1 a cirurgia endoscópica transoral. As maiores taxas de recidiva local foram evidenciadas nos pacientes com tumores em estágio cT2 e submetidos a radioterapia, mas com significância estatística apenas nos pacientes com tumores de localização supraglótica (Tabela 24).

Tabela 23 - Características dos pacientes submetidos ao tratamento radioterápico que evoluíram com recidiva local

Variável	Categoria	Recorrência local		Total	p
		Não (30)	Sim (18)		
Estádio cT	cT1a	9 (30,9%)	5 (27,8%)	14 (29,2%)	0,950
	cT1b	4 (13,3%)	2 (11,1%)	6 (12,5%)	
	cT2	17 (56,7%)	11 (61,1%)	28 (58,3%)	
Localização do tumor	Glótico	25 (83,3%)	14 (77,8%)	39 (81,2%)	0,877
	Supraglótico	4 (13,3%)	3 (16,7%)	7 (14,6%)	
	Transglótico	1 (3,3%)	1 (5,6%)	2 (4,2%)	
Extensão para comissura anterior	Não	23 (76,7%)	14 (77,8%)	37 (77,1%)	0,610
	Sim	7 (23,3%)	4 (22,2%)	11 (22,9%)	
Interrupção do tratamento	Não	27 (90,0%)	18 (100%)	45 (93,8%)	0,235
	Sim	3 (10,0%)	0 (0,0%)	3 (6,2%)	
Complicação do tratamento	Não	26 (86,7%)	14 (77,8%)	40 (83,3%)	0,240
	Sim	4 (13,3%)	4 (22,2%)	8 (16,7%)	
Óbito por cancer	Não	29 (96,7%)	13 (72,2%)	42 (87,5%)	0,013
	Sim	1 (3,3%)	5 (27,8%)	6 (12,5%)	

Teste do qui-quadrado

Tabela 24 - Estimativas de sobrevida livre de recorrência local em 5 anos por localização e estadiamento do tumor primário de acordo com o tratamento

Variáveis	Categorias		Tratamento		p
			Cirurgia	Radioterapia	
Localização/ Estadiamento	Glótico	T1	76,5%	63,2%	0,949
		T2	80,0%	65,0%	0,286
	Supraglótico	T1	100,0%	100,0%	1
		T2	95,7%	50,0%	0,04

5.5 TAXA DE PRESERVAÇÃO LARÍNGEA

A taxa de preservação laríngea foi de 78,2%. Não se observou correlação da probabilidade de preservação laríngea com as variáveis estudadas, embora os pacientes com classificação ASA III ou IV e os submetidos a radioterapia tiveram uma tendência de maior risco de perda da laringe, mas sem significância estatística. Dos 48 pacientes submetidos ao tratamento inicial com cirurgia, 7 (14,5%) não tinham as funções laríngeas preservadas ao término do levantamento, destes 3 tinham sido submetidos a laringectomia total de resgate, dois eram portadores de gastrostomia por aspiração crônica (após tratamento inicial com laringectomia parcial supraglótica) e dois portadores de traqueostomia por estenose da luz laríngea (após tratamento inicial com laringectomia fronto-lateral). Entre os 48 pacientes submetidos a radioterapia, 14 (29,1%) tinham sido submetidos a laringectomia total de resgate ($p=0,089$) (Tabela 25).

Tabela 25 - Estimativas dos parâmetros do modelo de regressão logística simples para a preservação laríngea

Variável	Categoria	Preservação laríngea		valor p	OR	IC(95%)		valor p
		Não (n=21)	Sim (n=75)			Inferior	Superior	
Gênero	F	2 (9,5%)	14 (18,7%)	0,510*	Ref			
	M	19 (90,5%)	61 (81,3%)		0,459	0,096	2,201	0,330
Etilismo	Não	8 (38,1%)	25 (35,2%)	0,765***	Ref			
	Sim	12 (57,1%)	39 (54,9%)		1,040	0,373	2,901	0,940
	Ex-etilista	1 (4,8%)	7 (9,9%)		2,240	0,238	21,072	0,481
Tabagismo	Não	0 (0,0%)	7 (9,6%)	0,334***	NA			
	Sim	14 (66,7%)	45 (61,6%)		NA			
	Ex-tabagista	7 (33,3%)	21 (28,8%)		NA			
Faixa Etária	≤70 anos	18 (85,7%)	60 (80,0%)	0,755*	Ref			
	> 70 anos	3 (14,3%)	15 (20,0%)		1,500	0,390	5,768	0,555
Grau de instrução	Não graduação	15 (78,9%)	44 (77,2%)	0,999*	Ref			
	Graduação	4 (21,1%)	13 (22,8%)		1,108	0,313	3,924	0,874
Raça	Branca	21 (100%)	68 (90,7%)	0,341*				
	Não branca	0 (0,0%)	7 (9,3%)		NA			
Comorbidades	Não	10 (47,6%)	38 (52,1%)	0,912**	Ref			
	Sim	11 (52,4%)	35 (47,9%)		0,837	0,317	2,213	0,720
IMC	Não saudável	10 (76,9%)	21 (52,5%)	0,219**	Ref			
	Saudável	3 (23,1%)	19 (47,5%)		3,016	0,721	12,624	0,131
ASA	1 ou 2	10 (66,7%)	41 (89,1%)	0,101*	Ref			
	3 ou 4	5 (33,3%)	5 (10,9%)		0,244	0,059	1,008	0,051
Localização	Não Glótico	5 (23,8%)	30 (40,0%)	0,269**	Ref			
	Glótico	16 (76,2%)	45 (60,0%)		0,469	0,155	1,416	0,179
cT	1a	5 (23,8%)	27 (36,0%)	0,380***	Ref			
	1b	3 (14,3%)	5 (6,7%)		0,309	0,055	1,724	0,180
	2	13 (61,9%)	43 (57,3%)		0,613	0,196	1,912	0,399
EC	I	8 (38,1%)	32 (42,7%)	0,900**	Ref			
	II	13 (61,9%)	43 (57,3%)		0,827	0,306	2,231	0,707
ExtCom Anterior	Não	16 (76,2%)	66 (88%)	0,180*	Ref			
	Sim	5 (23,8%)	9 (12%)		0,436	0,129	1,481	0,184
Tratamento	Cirurgia	7 (33,3%)	41 (54,7%)	0,139**	Ref			
	Radioterapia	14 (66,7%)	34 (45,3%)		0,415	0,150	1,144	0,089

NA: não há número suficiente para estimar OR.*Teste exato de Fisher, **Teste de qui-quadrado com correção de continuidade, ***Teste de qui-quadrado.

Dos 56 pacientes com tumores em estágio cT2, 15 (26,8%) evoluíram com perda da função laríngea, enquanto que dos 40 pacientes com tumores em estágio cT1, 8 (20,0%) perderam a laringe. Em relação a localização do tumor na laringe, dos 61 de localização glótica, 16 (26,2%) perderam as funções laríngeas e dos 33 de localização supraglótica, 4 (12,1%) evoluíram com este desfecho (Tabela 26). Não foi aplicado teste estatístico pelo pequeno número de eventos em cada subgrupo.

Tabela 26 - Número de pacientes com perda das funções laríngeas em relação aos tratados por tratamento e estágio inicial

Variáveis	Categorias		Tratamento	
			Cirurgia	Radioterapia
Localização/ Estadiamento	Glótico	cT1a	3/15	2/13
		cT1b	0/2	3/6
		cT2	1/5	7/20
	Supraglótico	cT1	0/3	0/1
		cT2	3/23	1/6
	Transglótico	cT2	0/0	1/2

DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, as características da população, 82,1% do gênero masculino e mediana de idade de 61 anos, são semelhantes aos dados de outros estudos em câncer de laringe. Assim como a maior prevalência de tabagistas (58,9%) e etilistas (50,7%) (Kowalski et al., 1991; Ansarin et al., 2006; Casati et al., 2012; Ferlay et al., 2019).

A escolha terapêutica para pacientes com carcinoma epidermoide de laringe em estágio clínico cT1N0 ou cT2N0 é influenciada por diversos fatores, além do estadiamento TNM, tais como localização da lesão, extensão na laringe, opções do paciente, principalmente no que diz respeito a preservação da qualidade vocal, preferências da equipe multidisciplinar e disponibilidade de infraestrutura para cada uma das modalidades, seja cirurgia ou radioterapia, entre outras. Estudos prospectivos randomizados para estes pacientes não têm sido realizados até o presente, com exceção do Ogor'tsova et. al. (1990) citado por Warner et. al. (2014), mas que apresenta falhas metodológicas importantes.

A instituição onde foi realizado o presente estudo é uma referência para tratamento oncológico, possuindo a infraestrutura necessária para a realização tanto das laringectomias parciais convencionais ou transorais, com laser ou não, assim como para a realização de radioterapia. A escolha terapêutica para cada paciente foi realizada pelo cirurgião de cabeça e pescoço, sendo alguns casos discutidos em reuniões multidisciplinares. Essa instituição é também reconhecida pelo adequado seguimento oncológico, a taxa de perda seguimento no presente estudo foi 15,2% e mesmo nesse subgrupo a mediana de seguimento até a perda foi de 34 meses. Ao avaliar o perfil dos

pacientes com perda de seguimento, não observamos diferenças significativas de acordo com a modalidade terapêutica utilizada, o que reduz o impacto dessa perda nas análises dos desfechos (Priante et al., 2005).

Neste estudo foi evidenciada uma tendência do uso de radioterapia nos pacientes portadores de tumores com localização glótica e de cirurgia nos pacientes com tumores de localização supraglótica ou em estágio cT2N0, portando as análises estatísticas dos desfechos baseadas nas modalidades terapêuticas empregadas poderiam ter resultados com forte influência dos vieses de seleção. Em função disso foi escolhida a técnica do escore de propensão com intuito de reduzir a influência desses vieses nos desfechos estudados. Essa técnica tem sido amplamente descrita, em diferentes áreas da saúde, com uma boa opção em relação aos estudos clínicos prospectivos randomizados. No cenário, como o do presente estudo, com pacientes com características epidemiológicas dos estudos clínicos randomizados, com possibilidade de fácil acesso para quaisquer uma das modalidades terapêuticas estudadas, tratados por equipes multidisciplinares experientes em uma instituição especializada e passíveis de seguimento adequado e de tratamento de resgate, permite obtenção de resultados, com uso dessa técnica de pareamento, que podem ser semelhantes aos de estudos prospectivos randomizados (Pattanayak et al., 2011; Loux, 2015; Jupiter et al., 2017).

Entretanto, essa técnica também tem limitações, entre elas a perda de parte da amostra, pois com o pareamento dos casos pela variável escolhida, excluem-se das análises os casos não pareados, então estudos com amostras pequenas, tornam o emprego desta técnica limitado (Lobo et al., 2006). Além disso, as outras variáveis,

conhecidas ou não, que não foram pareadas podem ainda manter os grupos desbalanceados.

Apesar da alta prevalência do câncer de laringe no estado de São Paulo, somente cerca de 32,3% são diagnosticados nos estádios clínicos I ou II (Casati et al., 2012), sendo assim foi necessário avaliar casos tratados em um longo período de tempo para alcançarmos uma amostra adequada para o pareamento.

Em relação aos desfechos estudados, não foi observada correlação das variáveis estudadas com a sobrevida global e câncer específica. Na revisão sistemática publicada por Guimarães et al. (2018), observou-se uma melhor sobrevida global e câncer específica nos pacientes portadores de tumores glóticos cTis/cT1a tratados com cirurgia em relação a radioterapia, assim como no estudo de Vaculik et al. (2019) apenas com pacientes portadores de tumores glóticos em estágio cT1. No entanto, as revisões sistemáticas publicadas por Yoo et al. (2014) e de Warner et al. (2014), respeitando os diferentes critérios de inclusão, bem como no estudo prospectivo randomizado europeu não observaram diferenças significativas nesses desfechos comparando cirurgia com ou sem laser *versus* radioterapia, para este subgrupos de pacientes. As divergências desses resultados podem estar relacionadas a heterogeneidade dos estudos selecionados, dos seus diferentes critérios de inclusão, tempo de tratamento e análises de desfechos. Entretanto, com o pareamento realizado no presente estudo foi demonstrado que as duas modalidades terapêuticas são equiparáveis para estes desfechos.

No que diz respeito a sobrevida livre de recorrência local, foi observada uma maior taxa de recidiva local nos pacientes classificados como ASA III ou IV, portadores de tumores glóticos e nos submetidos a radioterapia. Os pacientes com

tumores em estágio cT2 apresentaram maior risco de recorrência, mas com significância estatística para os pacientes portadores de localização supraglótica. Tanto os pacientes com baixa performance, classificados como ASA III ou IV pelo risco cirúrgico, quanto os portadores de tumores glóticos, com intuito de obter melhor resultado vocal, foram preferencialmente tratados com radioterapia. No estudo de Kowalski et al. (1993), realizado na mesma instituição no período anterior, que avaliou 145 pacientes tratados consecutivamente entre 1954 e 1990 também foi observado uma taxa maior de recidiva local nos pacientes submetidos a radioterapia em relação a cirurgia 29,5% e 10%, respectivamente. Entretanto na literatura esse desfecho tem sido reportado de forma divergente; os estudos Mahler et al., (2010) e de Ogol'tsova et al. (1990), citado por Warner et al. (2014, p.6) também demonstraram maior risco de recorrência para os pacientes submetidos a radioterapia, enquanto na metanálise publicada por Guimarães et al. (2018) não demonstrou diferenças significativas para esse desfecho entre os grupos, enquanto que o estudo de Chung et al. (2018) demonstrou maior risco de recorrência nos pacientes submetidos a cirurgia transoral. Os diversos critérios de inclusão dos estudos podem justificar essas divergências, em geral, nos estudos com maior casuística de pacientes com tumores em estágio clínico cT2 tendem a demonstrar melhor controle local com a cirurgia, assim como demonstrado no presente estudo.

A correlação realizada entre o estadiamento clínico com o patológico permitiu verificar que 16,7% dos pacientes com tumores em estágio cT1a foram re-estadiados para pT2 e nos 28 pacientes com tumores em estágio cT2 em 17 (60,7%) o estadiamento mudou, sendo 6 (21,4%) para pT1, 6 (21,4%) para pT3 e 5 (17,2%) para pT4a por invasão da cartilagem laríngea, na comissura anterior, não detectada na

tomografia de estadiamento pré-operatória, portanto a maior taxa de recorrência nos pacientes submetidos a radioterapia pode, entre outros fatores, estar relacionada ao estadiamento inadequado.

Em relação a abordagem cirúrgica, ao longo do período do estudo observou-se uma mudança de laringectomias parciais convencionais para a cirurgia endoscópica com o uso do laser de CO₂. Os pacientes submetidos a cirurgia endoscópica foram os últimos a serem operados pelo antigo aparelho de Laser de CO₂ da instituição, que promovia um maior dano térmico nas margens de ressecção dificultando a sua análise histológica o que pode ter levado a um maior índice de margens comprometidas e recidiva local.

O impacto da margem comprometida na sobrevida livre de recorrência, nas cirurgias endoscópicas transorais com o uso de laser de CO₂, tem sido reportado de forma controversa. O estudo de Hendriksma et al. (2018b), com 84 pacientes portadores de tumores glóticos cTis-cT2, observou 61% de margens positivas, no entanto não foi observada a correlação entre margem positiva e recorrência local. Assim como no estudo de Peretti et al. (2010) com 595 pacientes portadores de tumores glóticos cTis a cT3 submetidos a TOLS. Por outro lado, o estudo de Fiz et al. (2017) com 507 pacientes também portadores de tumores glóticos cTis-cT2 demonstrou que a taxa de sobrevida câncer específica foi menor nos pacientes com múltiplas margens superficiais em mucosa comprometidas, assim como a margem profunda. O uso *narrow band imaging* (NBI) intraoperatório promoveu uma melhor identificação das margens da neoplasia com menor taxa de margens comprometidas (Fiz et al., 2017). Essa parece ser uma boa estratégia não somente para o estadiamento clínico, mas também para a definição intraoperatória das margens de ressecção (Plaat

et al., 2017). Na presença de uma margem comprometida, o estudo de Ansarin et al. (2017) demonstrou que uma nova ressecção para ampliação de margem promove melhor taxa de sobrevida livre de recorrência local e nos casos de múltiplas margens comprometidas ou quando não é possível a ampliação a radioterapia adjuvante reduz as taxas de recorrências locais, enquanto que os pacientes que foram submetidos apenas a seguimento clínico, mesmo com pelo menos uma margem comprometida, apresentaram as piores taxas de sobrevida livre de recorrência. Na instituição onde realizou-se o presente estudo não se recomenda seguimento clínico para pacientes com margens microscópicas positivas, mesmo com ressecção macroscópica completa. Todos os pacientes são submetidos a radioterapia pós operatória ou a ampliação de margens.

No que se refere a radioterapia, a taxa de interrupção da radioterapia foi de apenas 3,9% e os pacientes receberam doses de radioterapia, dentro das preconizadas na literatura (Mendenhall et al., 1994; Franchin et al., 1998), mediana de 66 Gy nos tumores cT1a, 64,2 Gy nos cT1b e 69,7 Gy nos cT2. No entanto, alguns autores defendem uma dose diária maior 2,25 Gy com consequente menor tempo de tratamento, 5 semanas ao invés de 6 semanas nos que recebem dose diária de 2 Gy, como uma opção para melhorar o controle local (Yamazaki et al., 2006). O estudo de Tateya et al. (2006), observou uma melhor taxa de controle local e preservação laríngea nos pacientes com tumores glóticos cT2 submetidos ao regimento de hiperfracionamento, duas doses diárias de 1,2 Gy em relação a uma dose diária de 2 Gy, com taxa de preservação laríngea de 95,5% e no grupo com fracionamento convencional 51,8%, confirmando os resultados do RTOG 9003, publicado por Fu et al., em 2000. Em relação a dose diária, o estudo prospectivo, randomizado e

multicêntrico publicado por Kodaira et al. (2018) com 370 pacientes não observou melhor eficácia e menor toxicidade com doses diárias de 2,4 Gy em 25 a 27 sessões em relação a dose padrão de 2Gy em 33 a 35 sessões. Os pacientes desse estudo foram submetidos ao regime padrão de tratamento semelhante a esse braço do estudo.

No que se refere a extensão do tumor para a comissura anterior, não foi observado uma piora na taxa de controle local do tumor nestes pacientes. O número destes pacientes no presente estudo foi de 27% e outros autores também reportaram resultados semelhantes (Alkan et al., 2017; Ansarin et al., 2017), no entanto na publicação de Harada et al. (2015) e na recente revisão sistemática e metanálise publicada por Tulli et al. (2019) a extensão tumoral para comissura anterior esteve relacionada com pior prognóstico.

A taxa de preservação laríngea tem sido reportada de forma controversa em diversos estudos, para alguns autores o tratamento cirúrgico pode oferecer maior probabilidade de preservação laríngea (Abdurehim et al., 2012; Yoo et al., 2014; Succo et al., 2016; Ansarin et al., 2017; Vaculik et al., 2019), no entanto para outros a radioterapia demonstrou resultados iguais ou melhores que a cirurgia, com provável melhor resultado funcional (Rosier et al., 1998; Spector et al., 1999; Jones et al., 2004, Aaltonen et al., 2014). Embora sem significância estatística, observou-se uma tendência de maior risco de perda da laringe nos pacientes classificados como ASA 3 ou 4 por provável falta de condições clínicas para a laringectomias parciais e nos pacientes submetidos a radioterapia pelo maior risco de recidiva local.

A condição clínica do paciente, a possibilidade de seguimento adequado e a experiência da equipe multidisciplinar em realizar laringectomias parciais de resgate também podem contribuir para a preservação laríngea a longo prazo no subgrupo de

paciente que evoluíram com recidiva local (Pontes et al., 2011; Agra et al., 2012; Harada et al., 2015). Portanto, esses fatores também devem ser avaliados no momento da escolha do tratamento. Além disso, a escolha terapêutica inicial deve também levar em consideração os resultados dos tratamentos de resgate. As laringectomias parciais, quando realizadas para tratamento de resgate, após falha do tratamento inicial com radioterapia apresentam maior tempo até a decanulação e retirada da sonda nasoenteral (Locatello et al., 2019; Bertolin et al. 2020) e com maior taxa de segunda novas recidivas (Locatello et al., 2019).

Em relação ao segundo tumor primário, a incidência foi maior nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, provavelmente pela maior prevalência de pacientes tabagistas e etilistas neste subgrupo de tratamento. Segundo Priante et al. (2011) o consumo isolado do cigarro pode aumentar em até cinco vezes o risco de segundo tumor primário e consumo de bebidas alcóolicas em duas vezes.

Apesar da escolha do método do escore de propensão, com perda de parte da casuística, para tentar reduzir o impacto dos *vieses* de seleção nos desfechos avaliados, como citado por outros autores (Anglemyer et al., 2014; Buka et al., 2017; Ali et al., 2019), esse estudo apresenta limitações, que estão relacionadas ao seu desenho de coorte retrospectiva. Diferentemente, dos estudos prospectivos randomizados, onde os grupos são balanceados pelas variáveis conhecidas ou não, o escore de propensão não permite o balanceamento por todas as variáveis. Neste estudo foi observado uma diferença significativa entre os grupos de tratamentos, não somente pelo estadiamento clínico, corrigidas pelo escore de propensão, mas também por outras características epidemiológicas; maior prevalência de pacientes tabagistas, etilistas e com tumores em estágio clínico cT2 nos pacientes tratados com cirurgia, enquanto no grupos dos

pacientes tratados com radioterapia, observou-se uma maior prevalência dos tumores cT1a de origem glótica, essas diferenças podem indicar vieses de seleção. Esses *vieses* têm sido umas das importantes limitações destes desenhos de estudos (Enarson et al., 2004; Buka et al., 2017) em relação aos estudos clínicos prospectivos randomizados (Anglemyer et al., 2014). Além disso, a falta de informações sobre algumas variáveis, tais como possibilidade de exposição adequada ou não da laringe nos pacientes encaminhados para radioterapia, se a escolha terapêutica foi realizada por preferência da equipe médica ou do paciente, também contribuíram para não compreensão do maior número de pacientes tratados por este método, em detrimento do estudo anterior publicado por Kowalski et al. (1993), que demonstrava melhor controle local nos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico. Ao longo do tempo do estudo houve mudanças nas estratégias terapêuticas, com um uso mais frequente da cirurgia transoral em relação as laringectomias parciais convencionais, mas pelo pequeno número de casos de pacientes submetidos a cirurgia transoral não foi realizada a análise comparativa dos desfechos deste subgrupo de pacientes em relação as demais técnicas de laringectomia parcial ou radioterapia. Além disso, a falta de informações que permitissem a avaliação objetiva da qualidade vocal e os custos do tratamento de acordo com a modalidade terapêutica também é uma limitação encontrada neste estudo.

Em resumo, foi observado que os pacientes portadores de carcinomas epidermoide de laringe em estádios clínicos I ou II tratados em centro oncológico de referência por equipes multidisciplinares e com seguimento pós-tratamento adequado os resultados tanto a cirurgia como da radioterapia são semelhantes no que se refere a sobrevida global e câncer específica. Entretanto, mesmo nesse cenário o tratamento

com radioterapia está relacionado a maior risco de recorrência local, não somente por eventuais erros de estadiamento, mas também por eventuais fatores biológicos relacionados a resistência a radioterapia. Então, o adequado estadiamento clínico com vídeo laringoscopia ou vídeo nasolaringoscopia e se possível, com o NBI, além dos exames de imagens é essencial para o adequado planejamento terapêutico. As pesquisas de eventuais fatores biológicos relacionados a radioressistência são importantes, para que no futuro, a escolha terapêutica seja feita não somente pela extensão da doença, preferências do paciente e equipe multidisciplinar, mas também por características biológicas dos tumores, tal como tem sido em pacientes portadores de tumores de laringe avançados (Lapa et al., 2019). A experiência na realização de laringectomia parcial de resgate, após falha do tratamento inicial com radioterapia, é imprescindível para obtenção de taxa de preservação laríngea semelhante entre as modalidades terapêuticas, embora esteja relacionada, nesse cenário, a piores resultados funcionais que quando indicada como tratamento inicial.

Portanto os resultados de sobrevida e as taxas de preservação laríngea, nos pacientes portadores de tumores glóticos com estádios iniciais, podem ser influenciados não somente pela escolha da modalidade terapêutica, mas também por inúmeros outros fatores, tais como características do paciente, do tumor, das equipes multidisciplinares envolvidas no tratamento e da própria instituição.

CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que para pacientes portadores de carcinomas epidermoide de laringe em estádios clínicos I ou II submetidos a cirurgia ou radioterapia;

- Não foram identificados fatores prognósticos clínicos ou patológicos relacionados a sobrevida global:
- Os pacientes portadores de tumores de localização supraglótica tratados com radioterapia apresentaram menores taxas de sobrevida câncer específica:
- Não foram observadas diferenças significativas nas taxas de sobrevida global ou câncer específica de acordo com a modalidade terapêutica:
- Os pacientes classificados como ASA 3 ou 4, os portadores de tumores de localização glótica e os tratados com radioterapia apresentaram maiores taxas de recorrência local:
- A taxa de preservação laríngea foi de 78,2% e não foram identificados fatores prognósticos relacionados com este desfecho. Dos 48 pacientes submetidos a cirurgia, 6 (12,5%) evoluíram com recidiva local, destes 3 (50%) pacientes foram submetidos quimioradioterapia para preservação do órgão. Quatro (8,3%) pacientes evoluíram com perda da função laríngea (2 com gastrostomia e 2 com traqueostomia). Entre os 48 pacientes submetidos a radioterapia 18 (37,5%) evoluíram com recidiva local, destes 4 (22,2%) foram submetidos a laringectomia parcial de resgate.

ANEXOS

ANEXOS

Anexo 1 - Ficha de levantamento dos dados

1.	NÚMERO DA FICHA	
2.	NOME DO PACIENTE	
3.	RGH	
4.	SEXO 1- Feminino; 2- Masculino	
5.	GRAU DE INSTRUÇÃO 0- analfabeto, 1-ensino fundamental, 2- ensino médio, 3- graduação, 5-outra	
6.	DATA DE NASCIMENTO DD-MM-AAAA	
7.	DATA DA ADMISSÃO DD-MM-AAAA	
8.	RAÇA 1- Branca; 2- Negra; 3- Amarela; 4- Outra	
9.	QUEIXAS 1- Rouquidão; 2- Dispnéia; 3- Tosse/Pigarro; 4- Disfagia; 5- Odinofagia; 6- Emagrecimento; 7- Outros	
10.	TEMPO DE HISTÓRIA MESES	
11.	TABAGISMO 0- Não; 1- Sim; 3- Ex-tabagista 99- Ignorado	
12.	TEMPO DE TABAGISMO MESES	
13.	NUMERO DE CIG/DIA	
14.	PERSISTIU TABAGISTA APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO 0-Não, 1-Sim- 99-Ignorado	
15.	ETILISMO 0- Não; 1- Sim; 3- Ex-etilista 99- Ignorado	
16.	TEMPO DE ETILISMO MESES	
17.	LITROS/DIA	
18.	PERSISTIU ETILISTA APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO 0-Não, 1-Sim- 99-Ignorado	
19.	HISTÓRIA FAMILIAR DE CA 0- Não; 1- Laringe; 2- Cabeça e Pescoço; 3- Outro Câncer; 99- Ignorado	
20.	FAMILIARES COM CÂNCER 0- Não teve; 1- Pais; 2- Irmãos; 3- Outros	

21.	COMORBIDADES 1- HAS; 2- DM; 3- DPOC; 4- Cardiopatia Isquêmica 5-Outras	
22.	ACE 27	
23.	PESO KG	
24.	ALTURA METROS	
25.	ASA 1- I; 2- II; 3- III; 4- IV; 5-V	
26.	HEMOGLOBINA PRÉ-TRATAMENTO mg/dl	
27.	TRAQUEOSTOMIA PRÉVIA 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	
28.	DATA DA TRAQUEOSTOMIA PRÉVIA DD-MM-AAAA	
29.	LOCALIZAÇÃO 1- glótico, 2-supraglótico, 3- transglótico	
30.	ESTADIAMENTO T 1- T1a; 2-T1b; 3-T2	
31.	ESTADIAMENTO CLÍNICO N 0- N0; 1- N1; 2- N2A; 3- N2B; 4- N2C; 5- N3	
32.	INVASÃO SUBGLÓTICA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
33.	INVASÃO GLÓTICA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
34.	INVASÃO SUPRAGLÓTICA 0- Não; 1- Ventrículo Laringeo; 2- Banda Ventricular; 3- Epiglote; 4- Aritenóide; 9- Outra	
35.	EXTENSÃO PARA SEIO PIRIFORME 0- Não; 1- Sim; 99- Ignorado	
36.	DATA DO TRATAMENTO INICIAL DD-MM-AAAA	
37.	TIPO DE TRATAMENTO INICIAL 1- Cirurgia; 2- RXT	
38.	TIPO DE CIRURGIA 1- Corpectomia (Tipo____); 2- Laringectomia frontolateral; 3- Laringectomia frontolateral alargada; 4- Laringectomia supraglótica; 5- Laringectomia supracricóidea; 6- Laringectomia total; 9- Outra	
39.	TIPO DE ESVAZIAMENTO IPSILATERAL 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro	
40.	TIPO DE ESVAZIAMENTO CONTRALATERAL 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro	
41.	ESVAZIAMENTO DO NÍVEL VI 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
42.	TIREOIDECTOMIA 0- Não; 1- Istmectomia; 2- Lobectomia; 3- Total	
43.	FECHAMENTO DA FARINGE 1- Primário; 2- Retalho regional ; 3- Retalho Microcirúrgico; 5- Outro	
44.	COMPLICAÇÕES 0- Não; 1- Infecção do Sítio Cirúrgico; 2- Fístula; 3- Aspiração; 4- Pneumonia; 5- Sangramento; 6- Morte Pós-Operatória; 7- Outras	

45.	TRANSFUSÃO INTRA-OPERATORIA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
46.	TEMPO DE UTI DIAS	
47.	TEMPO DE INTERNAÇÃO DIAS	
48.	NÚMERO DE DIAS COM SNG DIAS	
49.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO T (nº do Laudo do AP _____) 0- T0; 1- T1; 2- T2; 3- T3; 4- T4	
50.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO N 0- N0; 1- N1; 2- N2A; 3- N2B; 4- N2C; 5- N3	
51.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS	
52.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
53.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS	
54.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
55.	EXTRAVASAMENTO EXTRACAPSULAR 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
56.	MARGENS 1- Livre na Peça; 2- Livre Na Margem Congelada; 3- Exigua; 4- Comprometidas; 5- Não Relatada	
57.	INVASÃO VASCULAR 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
58.	INVASÃO PERINEURAL 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
59.	INVASÃO LINFÁTICA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
60.	RADIOTERAPIA 0- Não; 1- Sim	
61.	RADIOTERAPIA TÉCNICA 1- 2D; 2-3D; 3- IMRT	
62.	DATA DO INÍCIO DA RXT DD-MM-AAAA	
63.	DATA DO TÉRMINO DA RXT DD-MM-AAAA	
64.	FRAÇÃO DIÁRIA DE DOSE	
65.	DOSE TOTAL NO TU PRIMÁRIO Gy	
66.	DOSE TOTAL NOS CAMPOS CERVICAIS Gy	
67.	IRRADIAÇÃO DA ÁREA DA TRAQUEOSTOMIA 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
68.	APARELHO DA RXT 0- Não Irradiado; 1- Co, 2- Acelerador Linear	
69.	COMPLICAÇÕES DA RXT 0- Não; 1- Dermatite; 2- Mucosite; 3- Condronecrose; 4- Outras	
70.	INTERRUPÇÃO DA RXT POR COMPLICAÇÃO 0- Não; 1- Sim	

71.	NECESSÁRIO SUPORTE NUTRICIONAL DURANTE O TRATAMENTO 0- Não; 1- Sim	
72.	RECORRÊNCIA 0- Não; 1- Local; 2- Cervical; 4- Local + Cervical; 5- Distância	
73.	DATA DA PRIMEIRA RECORRÊNCIA DD-MM-AAAA	
74.	TRATAMENTO DA RECORRÊNCIA 0- Não; 1- Rxt; 2- Qt; 3- Cirurgia; 4- Terapia de suporte	
75.	CIRURGIA DE RESGATE 1- Corpectomia (Tipo ____); 2- Laringectomia frontolateral; 3- Laringectomia frontolateral alargada; 4- Laringectomia supraglótica; 5- Laringectomia supracricóidea; 6- Laringectomia total; 9- Outra	
76.	TIPO DE ESVAZIAMENTO IPSILATERAL DE RESGATE 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro	
77.	TIPO DE ESVAZIAMENTO CONTRALATERAL DE RESGATE 0- Não; 1- Níveis II-IV; 2- Níveis II-V; 3- Níveis I-V; 4- Outro	
78.	ESVAZIAMENTO DO NÍVEL VI DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
79.	TIREOIDECTOMIA NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Istmectomia; 2- Lobectomia; 3- Total	1.
80.	FECHAMENTO DA FARINGE NA CIRURGIA DE RESGATE 1- Primário; 2- Retalho de Peitoral; 3- Retalho Microcirúrgico; 5- Outro	
81.	COMPLICAÇÕES NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Infecção do Sítio Cirúrgico; 2- Fístula; 3- Aspiração; 4- Pneumonia; 5- Sangramento; 6- Morte Pós-Operatória; 7- Outras	
82.	TRANSFUSÃO INTRA-OPERATORIA NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
83.	TEMPO DE UTI NA CIRURGIA DE RESGATE DIAS	
84.	TEMPO DE INTERNAÇÃO NA CIRURGIA DE RESGATE DIAS	
85.	NÚMERO DE DIAS COM SNG NA CIRURGIA DE RESGATE DIAS	
86.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO T NA CIRURGIA DE RESGATE (n° do Laudo do AP _____) 0- T0; 1- T1; 2- T2; 3- T3; 4- T4	
87.	ESTADIAMENTO PATOLÓGICO N NA CIRURGIA DE RESGATE 0- N0; 1- N1; 2- N2A; 3- N2B; 4- N2C; 5- N3	
88.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE	
89.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS IPSILATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
90.	NÚMEROS DE LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE	

91.	NÍVEIS DOS LINFONODOS POSITIVOS CONTRALATERAIS NA CIRURGIA DE RESGATE 1-I; 2-II; 3- III; 4-IV; 5- V; 6-VI; 99- Não Especificados	
92.	EXTRAVASAMENTO EXTRACAPSULAR NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
93.	MARGENS NA CIRURGIA DE RESGATE 1- Livre na Peça; 2- Livre Na Margem Congelada; 3- Exigua; 4- Comprometidas; 5- Não Relatada	
94.	INVASÃO VASCULAR NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
95.	INVASÃO PERINEURAL NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
96.	INVASÃO LINFÁTICA NA CIRURGIA DE RESGATE 0- Não; 1- Sim; 88- Não se aplica; 99- Ignorado	
97.	SEGUNDO PRIMÁRIO 0- Não; 1- Sim	
98.	CID DO SEGUNDO PRIMÁRIO	
99.	DATA DO SEGUNDO PRIMÁRIO DD-MM-AAAA	
100.	TRATAMENTO DO SEGUNDO PRIMÁRIO 0- Não; 1- Rxt; 2- Qt; 3- Cirurgia; 4- Terapia de suporte	
101.	DATA DA ÚLTIMA INFORMAÇÃO DD-MM-AAAA	
102.	STATUS NESTA DATA 1- Vivo Sem Doença; 2- Vivo Com Doença; 3- Morte Pós-Op; 4- Morte Por Ca; 5- Morte Por Outras Causas	
103.	LARINGECTOMIA TOTAL 0- Não; 1- Sim	
104.	DATA DA LARINGECTOMIA TOTAL DD-MM-AAAA	
105.	PERDIDO DE VISTA 0- Não; 1- Sim	

Anexo 2 - Aprovação pelo comitê ética em pesquisa Fundação Antonio Prudente, A. C. Camargo Cancer Center.

**A.C. Camargo
Cancer Center**

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

São Paulo, 13 de novembro de 2015.

Ao
Dr. Luiz Paulo Kowalski
Aluno: Genival Barbosa de Carvalho (Doutorado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2118/15
“Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermóide de laringe estadios clínicos I ou II e preservação do órgão de acordo com a modalidade terapêutica inicial: cirurgia ou radioterapia.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP, em sua última reunião de 10/11/2015, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de 20/10/2015, aprovaram a realização do projeto (datado de outubro de 2015) e tomaram conhecimento dos seguintes documentos:

- Folha de Rosto para Pesquisa Envolvendo Seres Humanos;
- Termo de Compromisso do Pesquisador com Resoluções do Conselho Nacional de Saúde;
- Termo de Dispensa do Consentimento Livre e Esclarecido;
- Declaração Sobre os Dados Coletados, Publicação dos Dados e Propriedade das Informações Geradas;
- Declaração de Infraestrutura e Instalações do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia;
- Declaração de Ciência e Comprometimento do Departamento de Radioterapia;
- Cronograma do Estudo;
- Orçamento Financeiro Detalhado.

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

Atenciosamente,

Dr. Jefferson Luiz Gross
1º Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Rua Professor Antônio Prudente, 211 • Liberdade • São Paulo / SP • CEP 01509-900
(11) 2189-5000 • www.accamargo.org.br

Anexo 3 - Aprovação pelo comitê ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

**COMITÊ DE ÉTICA DA FACULDADE DE
MEDICINA DA USP**

NÚMERO DE PROJETO <small>(Preenchimento do CEP)</small>	TIPO (Humano)	Instituto: A C Camargo Cancer Center

1 - Título do Protocolo de Pesquisa:

Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermóide de laringe estadios clínicos I ou II e preservação de órgão de acordo com a modalidade terapêutica inicial: cirurgia ou radioterapia.

2 - Este Projeto envolve:

Pacientes HC () Sim (x) Não

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) () Sim (x) Não

Documentos HC (Prontuários e Outros)..... () Sim (x) Não

Materiais estocados no HC..... () Sim (x) Não

Peças anatômicas de cadáveres () Sim (x) Não

3 – Pesquisador Responsável:

Prof. Dr Luiz Paulo Kowalski

1

3.1 – Endereço virtual de Curriculum Lattes Atualizado (Máx. 6 meses):

CV: <http://lattes.cnpq.br/1030369301187376>

3.2 – Graduação:

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Paraná.

3.3 – Instituição de vínculo do Pesquisador:

A C Camargo Cancer Center
Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e
Otorrinolaringologia.
Rua Prof Antonio Prudente, 211. Bairro Liberdade
CEP- 01509010 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 33410325

4 – Pesquisador Executante:

Genival Barbosa de Carvalho

4.1 – Endereço virtual de Curriculum Lattes Atualizado (Máx. 6 meses):

CV: <http://lattes.cnpq.br/1581558176787906>

4.2 – Graduação:

Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão

4.3 – Instituição de vínculo do Pesquisador:

A C Camargo Cancer Center
Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e
Otorrinolaringologia.
Rua Prof Antonio Prudente, 211. Bairro Liberdade
CEP- 01509010 - São Paulo, SP - Brasil
Telefone: (11) 33410325

5 – Possui co-autores? () Sim (x) Não

5.1 – Nome dos co-autores:

6 – Onde a Pesquisa será realizada?

Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e
Otorrinolaringologia do A C Camargo Cancer Center

7 – Existe entidade externa envolvida? (x) Sim () Não

7.1 – Nome da Instituição:

A pesquisa será realizada no A C Camargo Cancer Center.

8 – Possui Participação estrangeira? () Sim (x) Não

8.1 – Nome da Instituição:

9 – O projeto é multicêntrico? () Sim (x) Não

9.1 – Nome das Instituições participantes:

10 – Há outros serviços / divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa? (Incluir carta de anuência) () Sim (x) Não

10.1 – Quais:

11 – Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação:

A finalidade acadêmica do estudo é avaliar a taxa de preservação de laringe de acordo com a modalidade terapêutica utilizada.. Será realizado um estudo observacional do tipo coorte.

12 – Investigação (Prospectiva / Retrospectiva)

Retrospectiva

13 – Materiais e métodos:

Este é um estudo retrospectivo de uma série de pacientes portadores de carcinoma epidermóide de laringe, estadiados como cT1N0M0 ou cT2N0M0, tratados consecutivamente, no A C Camargo Cancer Center, São Paulo – Brasil no período de janeiro de 1995 a dezembro de 2012.

Critérios de inclusão

- Pacientes portadores de carcinoma epidermóide de laringe estadio I ou II; ausência de tratamento prévio; Tratados com finalidade curativa.

Critérios de exclusão

- História de radioterapia prévia em região de cabeça e pescoço; presença de outro tumor maligno sincrônico; presença de metástase à distância ao diagnóstico; ausência de registro de informações relevantes para o estudo nos prontuários médicos; presença de doença ou déficit neurológico ou psiquiátrico que impossibilitem avaliar as funções fonatórias e deglutitórias.

As variáveis serão separadas em clínicas relacionadas ao paciente e ao tumor, demográficas, hábitos de vida, estágio clínico tumoral e ao tratamento. Estas informações serão coletadas dos prontuários disponíveis nos Serviços de Arquivos Médicos da A C Camargo Cancer Center. Serão analisadas as condições

nutricionais, a presença de comorbidades e o nível de hemoglobina. Os pacientes serão agrupados de acordo com o sexo, idade em anos, raça e relato ou não de tabagismo ou etilismo, o estadió clínico e a localização do tumor e a sua extensão; para glote, supraglote, infraglote, comissura anterior e pela presença ou não de traqueostomia prévia ao tratamento. Nos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico será analisada o tipo de cirurgia realizada, se endoscópica ou convencional, o esvaziamento cervical, tempo de permanência em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), ocorrência de complicações locais ou sistêmicas e tempo de internação hospitalar. O tempo de uso de nutrição enteral e de traqueostomia serão analisados. A data da última consulta ou óbito será utilizada para definir a situação do último contato. Os pacientes serão agrupados como vivos sem doença, vivos com doença, mortos por câncer ou mortos por outras causas. Os pacientes que na última consulta estiverem com doença e que depois perderam o seguimento serão considerados mortos pela doença. A análise estatística; para armazenamento dos dados e análise estatística será utilizado o programa estatístico SPSS 17.0 for Windows. Para o cálculo da sobrevida utilizaremos o método de Kaplan Meier e o tempo de sobrevida será calculado entre a data do início do tratamento e o óbito por qualquer causa, para a sobrevida global (SG), data do

início do tratamento e morte por câncer, para a sobrevida câncer específica (SCE) e data do início do tratamento e recorrência local, para a sobrevida livre de recorrência local (SLR), para comparação entre as curvas de sobrevida entre as diferentes categorias de uma mesma variável utilizaremos o teste log-rank em seguida utilizamos o método de riscos proporcionais de Cox para construção dos módulos de sobrevida contendo variáveis com valor prognóstico independente. A significância estatística será determinada para um valor de $p < 0,05$.

Serão realizadas análises de sobrevida global (SG), sobrevida câncer específica (SCE) e sobrevida livre de recorrência (SLR) para variáveis clínicas relacionadas ao paciente e ao tumor, demográficas, hábitos de vida, estágio clínico tumoral, variáveis anatomopatológicas e ao tratamento.

Para cada modalidade terapêutica será calculada a taxa de preservação funcional da laringe. Os pacientes portadores de traqueostomia definitiva, de necessidade de aporte nutricional por sonda nasointestinal ou gastrostomia e os com voz alaríngea não serão considerados como portadores de laringe funcionante.

14 – Gênero, classificação da pesquisa:

A pesquisa é classificada como prática.

15 – Áreas temáticas previstas na Res. 466/2012:

Pesquisa envolvendo seres humanos, com a coleta retrospectiva de dados.

16 – Patrocínio:

Não há patrocínio.

17 – Valor do financiamento:

O financiamento da pesquisa foi de R\$ 80,00, utilizados para fotocópias das folhas de levantamento.

18 – Cronograma de execução da pesquisa:

Foi realizado a coleta de dados, será iniciado a análise estatística para prosseguir com a redação final da tese e submissão.

19 – Assinaturas

A. C. CAMARGO CANCER CENTER

Dr. Luiz Paulo Kowalski
Cirurgia de Cabeça e Pescoço
CRM 36404

Assinatura, data e Carimbo do Pesquisador

A. C. CAMARGO CANCER CENTER

Dr. Luiz Paulo Kowalski
Cirurgia de Cabeça e Pescoço
CRM 36404

Assinatura, data e carimbo do Chefe de Departamento

(onde a pesquisa será realizada)

APROVADO EM 31/01/2018
Conselho do Departamento
Radiologia e Oncologia - FMUSP

Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza
Vice - Chefe do Departamento
Radiologia e Oncologia - FMUSP

Anexo 4 - Aprovação no Departamento de Radiologia e Oncologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina
Departamento de Radiologia e Oncologia
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/nº - CEP 05403-010
São Paulo - SP
11 2661-7861

DRO - APROVAÇÃO 116/2018

APROVAÇÃO

O Departamento de Radiologia e Oncologia aprovou em 31/01/2018, o projeto de pesquisa: Fatores prognósticos em pacientes com carcinoma epidermóide de laringe estadios clínicos I ou II e preservação do órgão de acordo com a modalidade terapêutica inicial: cirurgia ou radioterapia.

Pesquisador(a) Responsável: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski

Pesquisador(a) Executante: Genival Barbosa de Carvalho

Disciplina: Oncologia

Finalidade: Doutorado

Responsabilidades do Pesquisador:

- Iniciar as atividades do estudo após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq, CEP-FMUSP ou CEUA) e instâncias regulatórias, conforme Resolução CNS nº 466/12 e fornecer cópia a este Departamento;
- Apresentar relatório parcial e/ou final do projeto semestralmente;
- Enviar publicação dos resultados finais do estudo.

São Paulo, 31 de janeiro de 2018.

Prof. Dr. Marcelo Tatit Sapienza
Vice-Chefe do Departamento de Radiologia e Oncologia
Faculdade de Medicina da USP

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

Aaltonen LM, Rautiainen N, Sellman J, Saarilahti K, Mäkitie A, Rihkanen H, Laranne J, Kleemola L, Wigren T, Sala E, Lindholm P, Grenman R, Joensuu H. Voice quality after treatment of early vocal cord cancer: a randomized trial comparing laser surgery with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;90(2):255-60.

Abdurehim Y, Hua Z, Yasin Y, Xukurhan A, Imam I, Yuqin F. Transoral laser surgery versus radiotherapy: systematic review and meta-analysis for treatment options of T1a glottic cancer. *Head Neck*. 2012;34:23-33.

Agra IM, Ferlito A, Takes RP, Silver CE, Olsen KD, Stoeckli SJ, Strojan P, Rodrigo JP, Gonçalves Filho J, Genden EM, Haigentz M Jr, Khafif A, Weber RS, Zbären P, Suárez C, Hartl DM, Rinaldo A, Kim KH, Kowalski LP. Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy. *Head Neck*. 2012;34(5):727-35.

Ali MS, Prieto-Alhambra D, Lopes LC, Ramos D, Bispo N, Ichihara MY, Pescarini JM, Williamson E, Fiaccone RL, Barreto ML, Smeeth L. Propensity score methods in health technology assessment: principles, extended applications, and recent advances. *Front Pharmacol*. 2019;10:973.

Alkan U, Nachalon Y, Shkedy Y, Yaniv D, Shvero J, Popovtzer A. T1 squamous cell carcinoma of the glottis with anterior commissure involvement: radiotherapy versus transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2017;39(6):1101-5.

Aluffi Valletti P, Taranto F, Chiesa A, Pia F, Valente G. Impact of resection margin status on oncological outcomes after CO2 laser cordectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(1):24-30.

Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017. Larynx; p.46-64.

Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(4):MR000034.

Ansarin M, Zabrodsky M, Bianchi L, Renne G, Tosoni A, Calabrese L, Tredici P, Jereczek-Fossa BA, Orecchia R, Chiesa F. Endoscopic CO2 laser surgery for early glottic cancer in patients who are candidates for radiotherapy: results of a prospective nonrandomized study. *Head Neck*. 2006;28(2):121-5.

Ansarin M, Cattaneo A, De Benedetto L, Zorzi S, Lombardi F, Alterio D, Rocca MC, Scelsi D, Preda L, Chiesa F, Santoro L. Retrospective analysis of factors influencing oncologic outcome in 590 patients with early-intermediate glottic cancer treated by transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2017;39(1):71-81.

Bertolin A, Lionello M, Ghizzo M, Cena I, Leone F, Valerini S, Mattioli F, Crosetti E, Presutti L, Succo G, Rizzotto G. Salvage open partial horizontal laryngectomy after failed radiotherapy: a multicentric study. *Laryngoscope*. 2020;130(2):431-6.

Buka SL, Rosenthal SR, Lacy ME. Epidemiological study designs: traditional and novel approaches to advance life course health development research. 2017 Nov 21. In: Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, Faustman EM, editors. *Handbook of life course health development*. Cham (CH): Springer; 2018.

Cann CI, Fried MP, Rothman KJ. Epidemiology of squamous cell cancer of the head and neck. *Otolaryngol Clin North Am*. 1985;18:367-88.

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;114:806-16.

Casati MFM, Vasconcelos JA, Vergnhanini GS, Contreiro PF, Graça TB, Kanda JL, Akerman M, Matos LL. Epidemiologia do câncer de cabeça e pescoço no Brasil:

estudo transversal de base populacional. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço*. 2012;41:186-91.

Celakovsky P, Kalfert D, Smatanova K, Kordac P, Laco J, Chrobok V. Discordance between clinical and pathological TNM classification: influence on results of treatment and prognosis in patients with laryngeal cancer. *Neoplasma*. 2017;64(2):305-10.

Cellai E, Frata P, Magrini SM, Paiar F, Barca R, Fondelli S, Polli C, Livi L, Bonetti B, Vitali E, De Stefani A, Buglione M, Biti G. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. I. The case of T1N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(5):1378-86.

Champion GA, Piccirillo JF. The impact of computed tomography on pretherapeutic staging in patients with laryngeal cancer: demonstration of the Will Rogers' phenomenon. *Head Neck*. 2004;26(11):972-6.

Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78(2):461-6.

Chung SY, Kim KH, Keum KC, Koh YW, Kim SH, Choi EC, Lee CG. Radiotherapy versus cordectomy in the management of early glottic cancer. *Cancer Res Treat*. 2018;50(1):156-63.

de Campora E. [Partial vertical laryngectomy (anterior frontal laryngectomy, fronto-lateral laryngectomy). Indications and long-term results]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1991;11 Suppl 33:39-44.

Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD002027.

Donald PJ. Marijuana smoking--possible cause of head and neck carcinoma in young patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;94:517-21.

Enarson DA, Kennedy SM, Miller DL. Choosing a research study design and selecting a population to study. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(9):1151-6.

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.

Ferri T, De Thomasis G, Quaranta N, Bacchi G, Bottazzi D. The value of CT scans in improving laryngoscopy in patients with laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1999;256(8):395-9.

Fiz I, Mazzola F, Fiz F, Marchi F, Filauro M, Paderno A, Parrinello G, Piazza C, Peretti G. Impact of close and positive margins in transoral laser microsurgery for Tis-T2 glottic cancer. *Front Oncol.* 2017;7:245.

Franchin G, Minatel E, Gobitti C, Talamini R, Sartor G, Caruso G, Grando G, Politi D, Gigante M, Toffoli G, Trovò MG, Barzan L. Radiation treatment of glottic squamous cell carcinoma, stage I and II: analysis of factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;40(3):541-8.

Frata P, Cellai E, Magrini SM, Bonetti B, Vitali E, Tonoli S, Buglione M, Paiar F, Barca R, Fondelli S, Polli C, Livi L, Biti G. Radical radiotherapy for early glottic cancer: Results in a series of 1087 patients from two Italian radiation oncology centers. II. The case of T2N0 disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(5):1387-94.

Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, Garden AS, Ridge JA, Cooper JS, Ang KK. A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell

carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(1):7-16.

Ganly I, Patel SG, Matsuo J, Singh B, Kraus DH, Boyle J, Wong R, Shaha AR, Shah JP. Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy. *Head Neck*. 2009;31(3):338-45.

Garden AS, Forster K, Wong PF, Morrison WH, Schechter NR, Ang KK. Results of radiotherapy for T2N0 glottic carcinoma: does the "2" stand for twice-daily treatment? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003;55(2):322-8.

Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):11900.

Harada A, Sasaki R, Miyawaki D, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, Kitajima K, Saito M, Otsuki N, Nibu K. Treatment outcomes of the patients with early glottic cancer treated with initial radiotherapy and salvaged by conservative surgery. *Jpn J Clin Oncol*. 2015;45(3):248-55.

Hendriksma M, Heijnen BJ, Sjögren EV. Oncologic and functional outcomes of patients treated with transoral CO2 laser microsurgery or radiotherapy for T2 glottic carcinoma: a systematic review of the literature. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018a;26(2):84-93.

Hendriksma M, Montagne MW, Langeveld TPM, Veselic M, van Benthem PPG, Sjögren EV. Evaluation of surgical margin status in patients with early glottic cancer(Tis-T2) treated with transoral CO(2) laser microsurgery, on local control. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018b;275(9):2333-40.

Higgins KM. What treatment for early-stage glottic carcinoma among adult patients: CO2 endolaryngeal laser excision versus standard fractionated external beam radiation is superior in terms of cost utility? *Laryngoscope*. 2011;121:116-34.

Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Villaret DB, Robbins KT. Carcinoma of the supraglottic larynx: treatment results with radiotherapy alone or with planned neck dissection. *Head Neck*. 2002;24(5):456-67.

Hristov B, Bajaj GK. Radiotherapeutic management of laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(4):715-40.

Jones AS, Fish B, Fenton JE, Husband DJ. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation? *Head Neck*. 2004;26(2):127-35.

Jones DA, Mendenhall CM, Kirwan J, Morris CG, Donnan A, Holwerda S, Kraus ST, Mann CJ, Grant JR, Donnan B, Mendenhall WM. Radiation therapy for management of t1-t2 glottic cancer at a private practice. *Am J Clin Oncol*. 2010;33(6):587-90.

Jupiter DC. Propensity score matching: retrospective randomization? *J Foot Ankle Surg*. 2017;56(2):417-20.

Kodaira T, Kagami Y, Shibata T, Shikama N, Nishimura Y, Ishikura S, Nakamura K, Saito Y, Matsumoto Y, Teshima T, Ito Y, Akimoto T, Nakata K, Toshiyasu T, Nakagawa K, Nagata Y, Nishimura T, Uno T, Kataoka M, Yorozu A, Hiraoka M; Radiation Therapy Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. Results of a multi-institutional, randomized, non-inferiority, phase III trial of accelerated fractionation versus standard fractionation in radiation therapy for T1-2N0M0 glottic cancer: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG0701). *Ann Oncol*. 2018;29(4):992-7.

Kowalski LP, Batista MB, Santos CR, Scopel AA, Salvajoli JV, Novaes PE, Trippe N. Prognostic factors in glottic carcinoma clinical stage I and II treated by surgery or radiotherapy. *Am J Otolaryngol*. 1993;14(2):122-7.

Lapa RML, Barros-Filho MC, Marchi FA, Domingues MAC, de Carvalho GB, Drigo SA, Kowalski LP, Rogatto SR. Integrated miRNA and mRNA expression analysis

uncovers drug targets in laryngeal squamous cell carcinoma patients. *Oral Oncol.* 2019;93:76-84.

Le QT, Fu KK, Kroll S, Ryu JK, Quivey JM, Meyler TS, Krieg RM, Phillips TL. Influence of fraction size, total dose, and overall time on local control of T1-T2 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(1):115-26.

Lobo FS, Wagner S, Gross CR, Schommer JC. Addressing the issue of channeling bias in observational studies with propensity scores analysis. *Res Social Adm Pharm.* 2006;2(1):143-51.

Locatello LG, Cannavici A, Gallo O. Prognostic impact of initial treatment in surgically salvaged recurrences of early glottic cancer. *Laryngoscope.* 2019;129(10):2328-33.

Loux TM. Randomization, matching, and propensity scores in the design and analysis of experimental studies with measured baseline covariates. *Stat Med.* 2015;34(4):558-70.

Luna-Ortiz K, Campos-Ramos E, Villavicencio-Valencia V, Contreras-Buendía M, Pasche P, Gómez AH. Vertical partial hemilaryngectomy with reconstruction by false cord imbrication. *ANZ J Surg.* 2010;80(5):358-63.

Mahler V, Boysen M, Brøndbo K. Radiotherapy or CO(2) laser surgery as treatment of T(1a) glottic carcinoma? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(5):743-50.

Mendenhall WM, Parsons JT, Mancuso AA, Stringer SP, Cassisi NJ. Radiotherapy for squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx: an alternative to surgery. *Head Neck.* 1996;18(1):24-35.

Mendenhall WM, Parsons JT, Million RR, Fletcher GH. T1-T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy: relationship of dose-

fractionation factors to local control and complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;15(6):1267-73.

Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP, Cassisi NJ. Management of Tis, T1, and T2 squamous cell carcinoma of the glottic larynx. *Am J Otolaryngol*. 1994;15(4):250-7.

Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer*. 2004;100(9):1786-92.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/>

Mourad WF, Hu KS, Shourbaji RA, Woode R, Harrison LB. Long-term follow-up and pattern of failure for T1-T2 glottic cancer after definitive radiation therapy. *Am J Clin Oncol*. 2013;36(6):580-3.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *Head and neck cancer*. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

Nayana VG, Divya GM, Ramachandran K, Muraleedharan Nampoothiri P. Clinico-radiological Co-relation of carcinoma larynx and hypopharynx: a prospective study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;71(1):22-28.

O'Hara J, Markey A, Homer JJ. Transoral laser surgery versus radiotherapy for tumour stage 1a or 1b glottic squamous cell carcinoma: systematic review of local control outcomes. *J Laryngol Otol*. 2013;127(8):732-8.

Parsel SM, Wu EL, Riley CA, McCoul ED. Gastroesophageal and laryngopharyngeal reflux associated with laryngeal malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(7):1253-64.

- Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. [Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(10):897-903.
- Piazza C, Mangili S, Bon FD, Paderno A, Grazioli P, Barbieri D, Perotti P, Garofolo S, Nicolai P, Peretti G. Preoperative clinical predictors of difficult laryngeal exposure for microlaryngoscopy: the laryngoscore. *Laryngoscope.* 2014;124(11):2561-7.
- Plaat BEC, Zwakenberg MA, van Zwol JG, Wedman J, van der Laan BFAM, Halmos GB, Dikkers FG. Narrow-band imaging in transoral laser surgery for early glottic cancer in relation to clinical outcome. *Head Neck.* 2017;39(7):1343-8.
- Pontes P, Brasil Ode O, Amorim Filho Fde S, Moraes BT, Pontes A, Caporrino Neto J. Radiotherapy for early glottic cancer and salvage surgery after recurrence. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77(3):299-302.
- Peretti G, Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Redaelli De Zinis LO, Nicolai P. Transoral CO(2) laser treatment for T(is)-T(3) glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck.* 2010;32(8):977-83.
- Priante AV, Carvalho AL, Ribeiro Kde C, Contesini H, Kowalski LP. The importance of long-term follow-up of head and neck cancer patients for reliable survival analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133(6):877-81.
- Priante AV, Castilho EC, Kowalski LP. Second primary tumors in patients with head and neck cancer. *Curr Oncol Rep.* 2011;13(2):132-7.
- Ridge JA, Lawson J, Yom SS, Garg MK, McDonald MW, Quon H, Saba N, Salama JK, Smith RV, Worden F, Yeung AR, Beitler JJ. American College of Radiology Appropriateness Criteria(®) treatment of stage I T1 glottic cancer. *Head Neck.* 2014;36(1):3-8.
- Rosier JF, Grégoire V, Counoy H, Octave-Prignot M, Rombaut P, Scalliet P, Vanderlinden F, Hamoir M. Comparison of external radiotherapy, laser microsurgery

and partial laryngectomy for the treatment of T1N0M0 glottic carcinomas: a retrospective evaluation. *Radiother Oncol*. 1998;48(2):175-83.

Rudoltz MS, Benammar A, Mohiuddin M. Prognostic factors for local control and survival in T1 squamous cell carcinoma of the glottis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26(5):767-72.

Sartor S. *Riscos ocupacionais para câncer de laringe: um estudo caso-controle*. [Tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2003.

Schwaibold F, Scariato A, Nunno M, Wallner PE, Lustig RA, Rouby E, Gorshein D, Wenger J. The effect of fraction size on control of early glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1988;14(3):451-4.

Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(9):1333-52.

Spector JG, Sessions DG, Chao KS, Hanson JM, Simpson JR, Perez CA. Management of stage II (T2N0M0) glottic carcinoma by radiotherapy and conservation surgery. *Head Neck*. 1999;21(2):116-23.

Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, Varinelli D, Luraghi R, Cerizza L, Tordiglione M. Conservative management of T1-T2N0 supraglottic cancer: a retrospective study. *Am J Otolaryngol*. 1997;18(5):299-305.

Stoeckli SJ, Schnieper I, Huguenin P, Schmid S. Early glottic carcinoma: treatment according patient's preference? *Head Neck*. 2003;25(12):1051-6.

Succo G, Crosetti E, Bertolin A, Lucioni M, Caracciolo A, Panetta V, Sprio AE, Berta GN, Rizzotto G. Benefits and drawbacks of open partial horizontal laryngectomies, Part A: early-to intermediate-stage glottic carcinoma. *Head Neck*. 2016;38 Suppl 1:E333-40.

Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER).
<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>. Available from:
<https://seer.cancer.gov>

Tateya I, Hirano S, Kojima H, Omori K, Shoji K, Mitsumori M, Nagata Y, Ito J. Hyperfractionated radiotherapy for T2 glottic cancer for preservation of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2006;263(2):144-8.

Thomas L, Drinnan M, Natesh B, Mehanna H, Jones T, Paleri V. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: a systematic review of English language literature. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(3):203-11.

Trotti A, Zhang Q, Bentzen SM, Emami B, Hammond ME, Jones CU, Morrison WH, Sagar SM, Ridge JA, Fu KK, Ang KK. Randomized trial of hyperfractionation versus conventional fractionation in T2 squamous cell carcinoma of the vocal cord (RTOG 9512). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(5):958-63.

Tulli M, Re M, Bondi S, Ferrante L, Dajko M, Giordano L, Gioacchini FM, Galli A, Bussi M. The prognostic value of anterior commissure involvement in T1 glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2019 Nov 13. doi: 10.1002/lary.28395.

Turati F, Negri E, La Vecchia C. Family history and the risk of cancer: genetic factors influencing multiple cancer sites. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(1):1-4.

Vaculik MF, MacKay CA, Taylor SM, Trites JRB, Hart RD, Rigby MH. Systematic review and meta-analysis of T1 glottic cancer outcomes comparing CO(2) transoral laser microsurgery and radiotherapy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;48(1):44.

van der Voet JC, Keus RB, Hart AA, Hilgers FJ, Bartelink H. The impact of treatment time and smoking on local control and complications in T1 glottic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998;42(2):247-55.

Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, Dey P. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD002027.

Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumors: a survey of the literature and a statistical study. *Am J Cancer*. 1932;16:1358-414.

World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Available from: <<https://bit.ly/2tYnePV>>. Accessed January 15, 2019.

Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(1):77-82.

Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW; Head and Neck Cancer Disease Site Group. Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck*. 2014;36(12):1807-19.

Zbären P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic staging of laryngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathology. *Cancer*. 1996;77(7):1263-73.