

ELIO GILBERTO PFUETZENREITER JÚNIOR

**Estudo comparativo entre laringectomia total e protocolo
de preservação não-cirúrgica de órgão em pacientes com
câncer avançado de laringe**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedititis

São Paulo

2020

ELIO GILBERTO PFUETZENREITER JÚNIOR

**Estudo comparativo entre laringectomia total e
protocolo de preservação não-cirúrgica de órgão em
pacientes com câncer avançado de laringe**

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Rogério Aparecido Deditis

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

Pfuetzenreiter Júnior, Elio Gilberto
Estudo comparativo entre laringectomia total e
protocolo de preservação não-cirúrgica de órgão em
pacientes com câncer avançado de laringe / Elio
Gilberto Pfuetzenreiter Júnior. -- São Paulo, 2020.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Rogério Aparecido Dedivitis.

Descritores: 1.Laringectomia 2.Preservação de
órgãos 3.Carcinoma de células escamosas 4.Tratamento
de preservação de órgãos 5.Metáanalise 6.Revisão
sistemática 7.Neoplasias laringeas

USP/FM/DBD-064/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*A minha família. Meus pais, meu irmão e,
especialmente à minha esposa, Nataniele, e minha filha Catarina.
Minhas fontes de amor, admiração e as razões para seguir em frente.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus pela criação.

Ao Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis, orientador desta tese, pelo apoio e amizade ao longo dos anos e por tudo que fez na orientação deste estudo. Minha eterna estima e admiração.

Ao Prof. Dr. Leandro Luongo de Matos pelo tratamento estatístico que proporcionou ao material de nosso estudo, com interesse, competência e prontidão.

Aos membros da comissão julgadora do exame de qualificação: Prof. Dr. Cláudio Roberto Cernea, Prof. Dr. Leandro Luongo de Matos e Prof. Dr. Marco Aurelio Valmondes Kulcsar, membros titulares; Dr. André Vicente Guimarães e Dr. Carlos Neutzling Lehn, membros suplentes; pela disponibilidade em avaliar, corrigir e sugerir o trabalho em questão. Meus sinceros agradecimentos.

À secretária Eliane F. Monico Gazetto do Curso de Pós-Graduação de Clínica Cirúrgica pela permanente disponibilidade e pela colaboração ao longo dos últimos anos.

Aos funcionários Igor Tolgyesi e Gisele Souza do programa de Fisiopatologia Experimental por toda ajuda e apoio.

À bibliotecária Isabel Figueiredo pela dedicação na confecção da ficha catalográfica.

Aos professores e colegas do Curso de Pós-Graduação do Hospital Heliópolis (HOSPHEL) que me deram as bases para seguir nessa jornada.

Aos Drs. Marcos A. Nemetz e Eduardo Martignago, primeiros mestres que me guiaram e me colocaram no caminho que acabei trilhando.

Ao Dr. Ricardo Adriano Barbosa Nasser da Silva pela longa parceria e cumplicidade profissionais.

A Carlos Alberto e Andrea Yoshimura por me acolherem e garantirem meu equilíbrio para atravessar momentos de turbulência.

“A job is never truly finished. It just reaches a stage where it can be left on its own for a while.”
Neil Young

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - <i>Chart flow</i> da pesquisa bibliográfica	22
Figura 2 – <i>Forest plot</i> da Sobrevivência geral	29
Figura 3 - <i>Forest plot</i> da sobrevivência geral, excluindo os estudos que incluía[m] pacientes T2	30
Figura 4 – <i>Forest plot</i> da sobrevivência dos pacientes com tumores com estadiamento local T3	30
Figura 5 - <i>Forest plot</i> da sobrevivência dos pacientes com tumores com estadiamento local T4	31
Figura 6 - <i>Forest plot</i> da sobrevivência específica da doença	32
Figura 7 - <i>Forest plot</i> da sobrevivência específica da doença, excluindo os casos T2	32
Figura 8 - <i>Forest plot</i> do índice de recorrência	33
Figura 9 - <i>Forest plot</i> do índice de recorrência, excluindo casos T2	33
Figura 10 - <i>Forest plot</i> da prevalência de disfagia tardia	34
Figura 11 - <i>Forest plot</i> da prevalência de disfagia tardia, excluindo os casos T2.....	34
Figura 12 - <i>Forest plot</i> da prevalência de dependência de Sonda para alimentação	35
Figura 13 - <i>Forest plot</i> da prevalência de dependência de Sonda para alimentação, excluindo os casos T2	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Lista de artigos utilizados na metanálise e dados utilizados de cada artigo no presente estudo	25
Tabela 2 – Lista de artigos utilizados na revisão sistemática, excluindo aqueles que utilizam dados de pacientes T2 e dados utilizados de cada artigo no presente estudo	26
Tabela 3 – Lista de artigos utilizados na metanálise e dados utilizados de cada artigo no presente estudo	27

LISTA DE ABREVIações

CEC - Carcinoma espinocelular

AJCC – *American Joint Committee on Cancer*, Comitê Conjunto Americano sobre Câncer

LT – Laringectomia total

Rt – Radioterapia

Qt - Quimioterapia

QRt – Associação de quimioterapia e radioterapia

VA – *Veterans Affairs Laryngeal Study Cancer Group*

NCDB – *National Cancer Database*, Base de Dados Nacional de Câncer dos Estados Unidos

SEER – *Surveillance, Epidemiology, and End Results*, Programa do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI)

HZ – *Harzard Ratio*

IR – Intervalo de confiança

Preserv: índice de preservação de laringe pelo tratamento não-cirúrgico

OS: *overall survival*, sobrevivência geral

DSS: *disease specific survival*, sobrevivência específica da doença

SLD: sobrevivência livre de doença

LRC: *locoregional control*, controle locorregional

Rec: índice de recidivas

Resgate: Resgates realizados

Complic: complicações dos tratamentos

Disfagia: número de pacientes com disfagia

Traqueo: número de pacientes do grupo não-cirúrgico a necessitar de traqueostomia definitiva

Sonda: número de pacientes que necessitou de sonda definitiva (nasal ou gastrostomia) para alimentação

T3: em pacientes com estágio T3

T4: pacientes com estágio T4

RESUMO

Pfuetzenreiter Júnior EG. *Estudo comparativo entre laringectomia total e protocolo de preservação não-cirúrgica de órgão em pacientes com câncer avançado de laringe* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Não há um consenso com relação às diferentes modalidades utilizadas para o tratamento do carcinoma avançado de laringe e seu efeito no prognóstico e função. **Objetivo:** Comparar os resultados de sobrevivência e funcionais de pacientes com câncer de laringe avançado submetidos a laringectomia total (LT) ou tratamento não-cirúrgico para preservação de órgão através de uma revisão sistemática e metanálise. **Métodos:** Realizada uma revisão da literatura nas bases MedLine, Scielo, Lilacs, Cochrane e EMBASE até setembro de 2019. A revisão sistemática e metanálise foram realizadas comparando a preservação de órgão e LT em pacientes com carcinoma de laringe avançado. **Resultados:** Quando analisados como um todo, o tratamento cirúrgico foi associado a melhores resultados de sobrevivência. Quando estratificados por estadiamento, enquanto paciente com estágio T4 tiveram menor risco de morte com a LT, não houve diferença significativa entre os tratamentos em paciente com tumores T3. Apesar de não haver relação com a ocorrência de complicações, a cirurgia esteve relacionada a menor chance de disfagia tardia e dependência de tubo para alimentação. **Conclusão:** Pacientes com tumores T4 deveriam ter a LT como tratamento de escolha. Para pacientes com estadiamento T3, não há diferença quanto ao risco de mortalidade em relação à opção terapêutica, entretanto, há um maior risco de disfagia quando não realizada a cirurgia.

Descritores: Laringectomia; Preservação de órgãos; Carcinoma de células escamosas; Tratamento de preservação de órgãos; Metanálise; Revisão sistemática; Neoplasias laríngeas.

ABSTRACT

Pfuetzenreiter Júnior EG. *Comparative study between total laryngectomy and organ preservation protocols in advanced laryngeal carcinoma* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2020.

Introduction: There is no consensus on how the treatment used for advanced laryngeal carcinoma cases can affect prognosis and functional results. **Aim:** To compare survival and functional outcomes of patients with advanced laryngeal carcinomas undergoing total laryngectomy (TL) or non-surgical organ preservation treatment through a systematic review and meta-analysis. **Methods:** The literature survey included research in MedLine, Scielo, Lilacs, Cochrane and EMBASE until September, 2019. A systematic review and metanalysis was made comparing organ preservation treatment and TL in patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma. **Results:** When analyzed as a whole, the surgical treatment was associated with better survival outcomes. When stratifying by T stage, while patients with T4 staging have less risk of mortality with TL, there is no difference between the different treatments for patients with T3 tumors. Although there is no relationship with the occurrence of complications, surgery is related to a lower chance of late dysphagia and dependence on feeding tube. **Conclusion:** Patients with T4 tumors should undergo TL as their treatment of choice. For patients with T3 tumors, there is no differences on the risk of mortality according to the therapeutic option, however, there is a greater chance of dysphagia when surgery is not performed.

Descriptors: Laryngectomy; Organ preservation; Carcinoma; squamous cell; Organ preservation treatment; Metanalysis; Systematic review, Larynx cancer.

Essa 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. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de figuras	ii
Lista de tabelas	iii
Lista de abreviações	iv
Resumo	vi
Abstract	vii
Sumário	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	4
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	6
3.1 O tratamento do carcinoma avançado de laringe	7
4. MÉTODOS	15
4.1. Amostra	16
4.2. Tipo de estudo	16
4.3. Tipos de intervenções	16
4.4. Desfechos clínicos estudados	16
4.5. Seleção dos estudos comparativos	17
4.5.1 Critérios de inclusão e exclusão	17
4.5.2 Descritores	18
3.5.3 Nível de evidência e qualidade metodológica	19
4.6. Análise estatística	19
4.6.1 Análise de sensibilidade e de subgrupos	20
5. RESULTADOS	21
5.1. Seleção dos artigos	22
5.2 Revisão sistemática dos artigos	24
5.2.1 Preservação de laringe	27
5.2.2 Laringectomia de resgate	28

5.2.3 Traqueostomia	28
5.3 Resultados da metanálise	29
5.3.1 Sobrevivência geral	29
5.3.2 Sobrevivência T3	30
5.3.3 Sobrevivência T4	31
5.3.4 Sobrevivência específica da doença	32
5.4.5 Índice de recorrência	32
5.3.6 Complicações do tratamento	34
6. DISCUSSÃO	36
7. CONCLUSÃO	61
8. REFERÊNCIAS	63

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Em 2014, a incidência estimada do câncer de laringe nos Estados Unidos foi de 12.630 casos, com 3610 mortes¹. O Brasil possui uma das maiores incidências de câncer de laringe no mundo, havendo cerca de 7.700 novos casos por ano².

São considerados casos precoces aqueles que possuem estadiamento I ou II, segundo a *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. Os casos avançados são aqueles com estadiamento III e IV, que englobam tumores localmente avançados e/ou com metástases linfonodais ou à distância³.

O tratamento dos casos avançados pode ter consequências bastante mórbidas e levar a uma deterioração significativa na qualidade de vida. Em casos de carcinoma espinocelular (CEC) de laringe localmente avançado, a laringectomia total (LT) tem sido o tratamento de escolha ao longo das décadas. Mas, mais recentemente, as indicações de tratamentos não cirúrgicos para preservação de órgãos têm aumentado⁴. Apesar de ser o procedimento clássico padrão para o tratamento desses pacientes, a laringectomia total é um procedimento temido pela maioria dos pacientes pelo estigma do traqueostoma definitivo e da perda da voz causada pela remoção da laringe. Isso faz com que muitas vezes o paciente faça a opção pelo tratamento não cirúrgico, apesar de ter um menor controle oncológico em séries históricas⁵.

Assim, muitos centros têm adotado medidas diferentes da laringectomia total e direcionado o tratamento à preservação de órgãos, na esperança de manter a sobrevivência enquanto se preserva o órgão⁶.

Em 2006, Hoffman *et al.* extraíram e analisaram os dados da Base de Dados Nacional de Câncer dos Estados Unidos (NCDB) e viram que, nas duas décadas anteriores, em todos portadores de cânceres nos Estados Unidos havia uma

melhora nos índices de sobrevivência, com exceção de um: o câncer de laringe. Essa tendência ocorreu principalmente em pacientes com tumores localmente avançados. Esse estudo mostrou que desde o início da década de 90 o uso de protocolos de preservação de órgãos aumentou bastante, enquanto o uso da laringectomia total havia diminuído. Porém, não havia ocorrido uma diminuição na incidência de câncer de laringe avançado. Assim, sugere que a piora na sobrevivência poderia ter relação ao maior uso de protocolos de preservação de órgãos em detrimento da laringectomia total nos casos avançados⁷.

Após esse estudo, foram publicados diversos estudos comparando estas duas modalidades de tratamento nos casos avançados, nem sempre chegando num consenso sobre qual a melhor modalidade⁸⁻¹⁰.

De qualquer maneira, as estratégias para preservação de órgão ganharam força nas últimas décadas, não necessariamente alterando a sobrevivência¹¹, podendo inclusive diminuir a sobrevivência no contexto clínico geral⁹.

Não há um consenso bem definido sobre como o tratamento utilizado para os casos de carcinoma de laringe avançado pode alterar o prognóstico dos pacientes. No momento não há como definir qual a melhor opção¹¹. Assim, há a necessidade de trabalhos com nível de evidência mais alto para se chegar a uma conclusão mais precisa acerca do melhor tratamento oncológico para estes pacientes.

2 OBJETIVO

2. OBJETIVO

1) Objetivo primário: Comparar, por meio de uma revisão sistemática, os resultados oncológicos dos pacientes submetidos à LT com tratamento não-cirúrgico (protocolo de preservação de órgão) no tratamento de carcinoma avançado de laringe.

2) Objetivo secundário: Comparar os resultados funcionais dos pacientes submetidos à LT com tratamento não-cirúrgico (protocolo de preservação de órgão) no tratamento de carcinoma avançado de laringe, por meio de uma revisão sistemática.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. O tratamento do carcinoma avançado de laringe

A primeira laringectomia total é atribuída a Billroth, em 1874¹². Até o final do século 19, vários cirurgiões iniciaram o emprego dessa operação no tratamento dos carcinomas avançados de laringe¹²⁻¹⁴. Em 1906, foi descrito o uso da LT como cirurgia de resgate após recidiva tumoral em paciente que havia sido submetido a laringectomia parcial¹⁵.

Apesar de estar relacionada a um índice enorme de complicações e poucos casos bem-sucedidos, no início do século passado, a LT era conhecida como o único tratamento com chance de cura para os pacientes com carcinoma de laringe avançado^{16,17}.

Os raios-X (Rx) foram inicialmente estudados no final do século 19, chamados de raios Roentgen¹⁸. Logo seus efeitos em células tumorais foram observados. Sua aplicação clínica já se iniciou nos primeiros anos do século seguinte, tratando inicialmente casos de metástase de câncer de mama e tumor na face, com boa resposta em ambos¹⁹. Contudo, os melhores resultados ocorriam em tumores superficiais (pele) e quando a radiação servia como complementação a uma ressecção cirúrgica. De qualquer maneira, estavam sendo estudados seus efeitos em diversas doenças²⁰.

Por muitos anos a radioterapia (Rt) teve uma eficácia reservada a tumores superficiais (pele e subcutâneo). Novos avanços foram obtidos para melhorar o tratamento de tumores mais profundos^{21,22}.

Até a década de 20, a LT apresentava resultados pobres e uma má qualidade de vida para o paciente. Um ponto importante é que poucos pacientes recuperavam a capacidade de falar após serem submetidos a LT. Isso fez com que muitos

médicos passassem a evitar a LT^{23,24}.

A partir da década de 20, Coutard estabeleceu as bases para o tratamento com Rt para tumores de faringe e laringe, como o tratamento ao longo de semanas e doses diárias de irradiação, além de ajustes técnicos e de equipamentos²⁵. Baseados nesses estudos, foram realizados trabalhos mostrando bons resultados da Rt em tumores de laringe. Inicialmente, a Rt era empregada em tumores inoperáveis. No entanto, devido à morbidade e aos efeitos da LT, a Rt já era considerada como uma substituta da LT como uma estratégia para a preservação de órgão. A Rt poderia melhorar a sobrevivência dos pacientes quando realizada após a cirurgia^{26,27}. De qualquer maneira, a LT continuava a ser o melhor tratamento nos casos de tumores avançados²⁸ e a Rt ainda necessitava de mais desenvolvimento, com sobrevivência de 5 anos em tumores de laringe de 24%²⁹.

Esses avanços na Radioterapia fizeram com que importantes departamentos deixassem de realizar o tratamento cirúrgico em detrimento da Rt. Martin descreveu como o *Memorial Sloan Kattering Cancer Center*, de Nova Iorque, ficou por quinze anos sem realizar LT, até 1933, devido à mudança de direcionamento do tratamento de vários cânceres nessa direção. Ele inclusive cita que, como acreditava-se que a Rt iria tomar o lugar da cirurgia no tratamento do câncer, ele nunca mais iria ver uma LT novamente após a década de 20³⁰.

Na década de 30, foram demonstrados melhores resultados do tratamento cirúrgico, com menor mortalidade após a LT. A mortalidade da cirurgia caiu para 5%. Porém, com os avanços da Rt no tratamento dos casos avançados de CEC de laringe, tanto LT como Rt poderiam ser considerados como tratamento nesses casos. Apesar disso, a LT permanecia como a melhor escolha²⁸.

Nas décadas seguintes, houve um avanço nos tratamentos. A LT apresentou

melhores resultados oncológicos e um declínio na mortalidade, sendo descrita a sobrevivência em 5 anos de 67%. A mortalidade cirúrgica chegou a próximo de zero. Além disso, mais pacientes conseguiam falar (com grande parte dos pacientes retornando às suas ocupações)^{31,32}.

Os avanços também ocorreram na Rt, tornando uma opção segura de tratamento. Todavia, foi demonstrado um índice de cura baixo em casos avançados tratados com Rt, mas bons resultados quando utilizada a Rt como tratamento adjuvante à LT. O melhor tratamento para os tumores de laringe continuava sendo a remoção completa da lesão e, conseqüentemente, do órgão^{33,34}. Uma opção para casos de tumores extensos extrínsecos seria a realização de Rt pré-operatória³³.

Com mais avanços, a Rt passou a ter um melhor papel e ser uma opção para o tratamento^{33,34}, tanto que poderia ser considerada o tratamento de escolha para tumores precoces, como aqueles acometendo somente uma prega vocal³⁵. Como o tratamento nos casos de tumores precoces apresentava índices de cura semelhante entre a cirurgia e a Rt, a Rt poderia ser utilizada como primeira escolha devido a melhor chance de preservar a voz com boa qualidade^{36,37}.

Foi observado que havia ótima possibilidade de cirurgia de resgate nos casos de falha do tratamento com Rt. Assim, poder-se-ia realizar o primeiro tratamento com Rt na esperança de preservar a laringe, deixando a cirurgia para os casos em que não houvesse cura com o tratamento inicial. Essa abordagem apresentava bons resultados e uma possibilidade de evitar a LT, inclusive nos casos em que a operação inicial dever-se-ia ser a LT³⁶⁻⁹. O tratamento prévio com Rt parecia não interferir com o prognóstico de pacientes submetidos à laringectomia para o tratamento do câncer de laringe⁴⁰. Assim, foi estabelecido um papel da LT como resgate pós-Rt.

Foi observado que poderia haver um risco maior de complicações nos casos de LT realizadas após a Rt, com dificuldades técnicas e com pior cicatrização, mas sem um número maior de fístulas⁴¹.

Com as décadas de 60 e 70, começou-se a questionar o sucesso da Rt como tratamento nos casos avançados. Assim, a LT deveria permanecer como o tratamento principal, devendo sempre ser realizada a retirada completa do tumor para melhor chance de cura. A Rt deveria ser utilizada como complementação do tratamento cirúrgico⁴²⁻⁵, principalmente em casos mais avançados localmente ou na presença de metástases linfonodais e sendo realizada dentro de seis semanas após a cirurgia⁴⁶.

Outro fator que deveria ser considerado em relação aos pacientes tratados com Rt era a dificuldade de diagnosticar recidivas após a este tratamento^{45,47}. Além disso, muitos pacientes tratados com Rt ficavam com um órgão desfuncionalizado, necessitando de LT apesar da cura oncológica, perdendo o objetivo de preservação do órgão. Muitas vezes, a laringe fica desfuncionalizada após o tratamento com Rt e necessita de LT, por exemplo, devido à aspiração⁴⁷.

Foi demonstrado que a quimioterapia (Qt) como tratamento em tumores avançados de cabeça e pescoço não apresentava bons resultados⁴⁸. Além disso, estudo envolvendo a associação de quimioterapia e radioterapia (QRt) no tratamento de tumores avançados não demonstrou diferença em sobrevivência ou controle local da doença, quando comparadas Rt e QRt⁴⁹.

Mais alguns trabalhos apareceram mostrando a sobrevivência mais alta dos casos avançados tratados com LT^{50,51}. Apesar disso, no final da década de 70 e década de 80, a LT perdeu espaço como tratamento primário nos casos localmente avançados de CEC de laringe. Foram publicados estudos demonstrando bons

resultados com o uso de Rt (e LT de resgate, se necessária), além da superior qualidade de vida dos pacientes tratados dessa maneira em relação aos pacientes tratados inicialmente com LT. Nesses estudos, foram demonstradas sobrevivências comparáveis entre cirurgia e Rt (com cirurgia de resgate) em tumores avançados de laringe⁵²⁻⁶, havendo um controle local de 67% com Rt e chegando a 85% quando associado a LT de resgate⁵⁴. A qualidade de vida dos pacientes era muito superior com a Rt (quando esta era bem-sucedida)^{53,54}. Assim, estabeleceu-se a Rt como tratamento primário nesses casos, reservando-se para a LT o papel de resgate após falha de tratamento⁵²⁻⁶.

Novos estudos foram realizados com a associação de Qt e Rt. Foi descrito que a associação de carboplatina e Rt poderia ser efetiva no tratamento de tumores estágio IV em cabeça e pescoço⁵⁷. Da mesma maneira, a combinação de Rt e Qt aumentou a sobrevivência de pacientes com tumores irressecáveis de cabeça e pescoço⁵⁸.

Ainda sobre a associação de Qt e Rt, foi estudada Qt de indução seguida de Rt. Esse esquema de tratamento apresentou bons resultados, sendo considerado uma estratégia efetiva com alto índice de preservação de laringe, controle local e sobrevivência em pacientes com tumores avançados de laringe^{59,60}.

Em 1991, foi publicado o estudo do *Veterans Affairs Laryngeal Study Cancer Group* (VA), o primeiro estudo prospectivo e randomizado comparando o tratamento não-cirúrgico para preservação de órgão com a LT. Ao demonstrar sobrevivências semelhantes entre as duas modalidades de tratamento e uma taxa de preservação da laringe de 64%, foi sugerido que o tratamento com Qt de indução seguida de Rt poderia ser efetivo na preservação da laringe sem afetar a sobrevivência⁶¹. Outros estudos envolvendo a Qt de indução seguida de Rt (conforme a resposta) foram

realizados^{62,63}. Assim, a LT teve seu papel praticamente restrito ao resgate cirúrgico após falha do tratamento para preservação de órgão nos anos seguintes, por haver bons resultados dessa maneira⁶²⁻⁴.

Passou-se, então, a comparar a Qt de indução seguida de Rt (sequencial) com Qt e Rt concomitantes. A combinação de Qt e Rt concomitantes mostrou ser efetiva e com bons resultados em tumores avançados de cabeça e pescoço⁶⁵.

Por outro lado, a cirurgia radical seguida de Rt em pacientes estágio III apresentou bons índices de controle local e sobrevivência. Nesse sentido, deveriam ser realizados mais estudos controlados antes de recomendar a preservação de órgão indiscriminadamente⁶⁶.

Novas operações foram desenvolvidas e empregadas em casos de tumores localmente avançados de laringe, como laringectomia *near-total*, laringectomia supracricóidea e laringectomia transoral com laser. Infelizmente, essas técnicas só poderiam ser utilizadas em casos selecionados⁶⁷⁻⁷⁰. Assim, a maioria desses casos somente poderiam ser tratadas cirurgicamente através de LT. Com isso, quando possível realizar alguma cirurgia conservadora, esta deveria ser a primeira opção de tratamento. Nos outros casos, a preservação de órgão deveria ser tentada antes de realizar a LT⁷¹⁻³.

Em 2003, foi publicado um trabalho prospectivo e randomizado comparando Qt de indução seguida de Rt, Qt e Rt concomitantes e Rt exclusiva em pacientes com tumores de laringe localmente avançados. Houve sobrevivências semelhantes entre os três grupos. Porém, a Qt concomitante à Rt foi superior aos outros tratamentos quanto à preservação de laringe e controle locorregional⁴. Anos mais tarde, o mesmo grupo publicou resultados semelhantes em acompanhamentos a longo prazo⁷⁴.

Uma metanálise publicada em 2006 demonstrou que a associação de Qt com Rt concomitantes é superior à Rt exclusiva, com melhor sobrevivência⁷⁵.

As diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica publicadas em 2006 recomendavam o tratamento por meio de Qt e Rt concomitantes para os tumores estádios T3 e T4 (sem invasão através da cartilagem para tecidos moles). Assim, a LT ficaria reservada para tumores localmente muito avançados e para os casos de resgate após falha no tratamento de preservação de órgão⁷⁶.

No mesmo ano, foi realizada uma revisão na base de dados nacional dos EUA (NCDB), em que foi verificada uma piora na sobrevivência dos pacientes tratados para câncer de laringe, ao contrário dos diversos outros tumores que vinham tendo melhoras na sobrevivência. Essa piora da sobrevivência nos tumores de laringe ocorreu a partir da década de 80, com o maior uso de tratamentos não-cirúrgicos, principalmente em casos avançados⁷. Isso foi confirmado em outros estudos⁷⁷, inclusive uma piora na sobrevivência dos pacientes com câncer avançado de laringe após 1992⁷⁸.

Apesar de as indicações de preservação de órgão passarem a ser questionadas, o tratamento com laringectomia não teve um resultado significativo para o prognóstico⁷⁸. Continuou-se indicando a cirurgia para os casos em que pudesse ser realizada a ressecção parcial da laringe e a LT em casos de tumores extensos, bastante infiltrativos e com invasão grosseira de cartilagem. Nos demais casos, a preservação de órgãos ainda era indicada^{79,80}.

Estudos foram publicados demonstrando que o tratamento de preservação de órgão garantiria uma sobrevivência similar à LT em casos de tumores T3⁸¹⁻³. Quando estudados os casos de tumores estadiados como T4 o prognóstico era significativamente melhor para casos tratados primariamente com cirurgia. Assim,

casos de tumores T4 deveriam ser tratados com cirurgia⁸¹⁻⁴, sendo os melhores resultados obtidos quando realizada Rt adjuvante⁸⁵⁻⁷.

Por outro lado, foram demonstrados resultados melhores de sobrevivência quando realizado o tratamento cirúrgico tanto em tumores T3 como T4. A sobrevivência em 2 e 5 anos em pacientes com tumores T3 tratados com LT + Rt foi de 89% e 60%, enquanto a sobrevivência dos pacientes tratados com preservação de órgão foi de 48% e 18%, respectivamente. Nesse estudo foi sugerido a revisão das diretrizes de tratamento dos tumores avançados de laringe⁸⁸. Outro estudo demonstrou melhor sobrevivência nos pacientes tratados com cirurgia, tanto tumores T3 quanto T4⁸⁹.

Apesar de ter menor sobrevivência, o tratamento de preservação de órgão continuava a ser o mais utilizado em casos de tumores T4⁸. Devido aos diferentes resultados de sobrevivência nesses casos, com a LT trazendo melhores resultados, os autores chegaram à conclusão que o tratamento para preservação de órgão não deveria mais ser recomendado em casos de tumores T4^{8,90}. Assim, foi postulado que o tratamento de escolha para tumores T4 deveria ser a LT devido à diferença de prognóstico com relação à preservação de órgão⁹⁰. De qualquer maneira, as escolhas de tratamento e as diretrizes em casos de tumores de laringe avançados deveriam ser revistos, por não haver um real consenso⁸⁸.

De maneira geral, o tratamento cirúrgico poderia levar a melhor prognóstico para casos de câncer avançado de laringe e os pacientes devem estar cientes da desvantagem associada ao tratamento não-cirúrgico quanto à sobrevivência⁹.

4 MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. AMOSTRA

Estudos comparativos entre tratamento cirúrgico (LT) e tratamentos com preservação de órgão em pacientes com carcinoma avançado de laringe.

4.2. TIPO DE ESTUDO

Revisão sistemática. O método de pesquisa seguiu as recomendações para realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane⁹¹. Foram revisados os títulos e resumos dos estudos comparativos identificados na busca eletrônica. Os que preencheram os critérios para inclusão foram obtidos e foi criada coleção de estudos para avaliação.

4.3. TIPOS DE INTERVENÇÕES

Comparação entre o grupo de pacientes submetidos ao tratamento de preservação de órgão e a LT em pacientes com CEC de laringe avançado.

Não houve restrição quanto ao tipo de tratamento não-cirúrgico (Rt exclusiva, QRt ou Qt de indução seguida de Rt). Quando havia mais de um grupo de pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico foi utilizado o grupo submetido ao tratamento combinado de Químio e Radioterapia.

4.4. DESFECHOS CLÍNICOS ESTUDADOS

Taxa de sucesso após o tratamento oncológico em pacientes com carcinomas avançados de laringe. Os itens avaliados quanto aos resultados oncológicos foram: a sobrevivência global, sobrevivência livre de doença, sobrevivência específica da

doença, controle locorregional, taxa de recidivas, número de cirurgias de resgate e taxa de preservação de órgão (para os pacientes tratados com preservação de órgão).

Foram avaliados também os aspectos funcionais após o tratamento, sendo eles: disfagia, necessidade de sonda definitiva (gastrostomia ou sonda naso-enteral) para alimentação e de traqueostomia (este para os pacientes submetidos a tratamento não-cirúrgico).

Como os índices de preservação de laringe e traqueostomia são eventos que só poderiam ocorrer nos pacientes submetidos ao tratamento para preservação de órgão, esses itens foram analisados em separado da metanálise.

4.5. SELEÇÃO DOS ESTUDOS COMPARATIVOS

A busca de referências relevantes foi realizada por meio da pesquisa de banco de dados da base - Pubmed, Lilacs, Scielo, Embase e Cochrane.

Foram consultadas as listas de referências de todos os artigos relevantes em busca de novos artigos para inclusão.

4.5.1. Critérios de inclusão e exclusão

Estudos comparativos entre laringectomia total e tratamento não-cirúrgico de preservação de órgãos em pacientes com carcinoma avançado de laringe, realizados a partir do ano de 1992. Em 1991 foi lançado o trabalho do *Veterans Affairs Laryngeal Study Cancer Group*⁶¹, que foi um ponto de referência no tratamento do carcinoma avançado de laringe, principalmente com relação ao tratamento de preservação de órgão. A maioria dos trabalhos lançados após a publicação o utilizaram como referência^{4-11,72-90}. Assim, no presente estudo foram

utilizados artigos posteriores à publicação do *Veterans Affairs Laryngeal Study Cancer Group*, tendo como objetivo conseguir uma maior uniformidade entre os estadiamentos e tratamentos.

Foram incluídos estudos que tivessem os seguintes critérios: (a) trabalhos clínicos comparando os efeitos curativos entre LT e Rt ou QRt; (b) pacientes com carcinoma espinocelular de laringe avançado sem tratamento prévio; (c) o câncer poderia ser de qualquer sítio da laringe (glote, supraglote ou infraglote); (d) artigos originais que pudessem trazer informações suficientes para uma metanálise; e (e) publicações em inglês, português ou espanhol.

Foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: (a) estudos que tivessem pacientes submetidos a laringectomias parciais no grupo cirúrgico; (b) estudos que tivessem pacientes com tumores sabidamente originários somente em hipofaringe; (c) pacientes com metástases à distancia ou que seriam submetidos a tratamento paliativo; (d) estudos que não tivessem informações do *Hazard Ratio* e Intervalos de Confiança para a análise dos índices de sobrevivência.

4.5.2. Descritores

Foram utilizados os seguintes descritores: [*laryngeal neoplasms OR laryngeal cancer OR laryngeal carcinoma*] AND (*laryngectomy*) AND (*organ sparing treatments OR radiotherapy OR chemoradiotherapy OR organ preservation*]. Foram utilizados os resultados desde 1992 até agosto de 2019, data da pesquisa.

Foram consultadas, ainda, por meio de busca manual, as referências dos estudos selecionados a fim de incluir estudos que não estivessem englobados nas buscas eletrônicas.

4.5.3. Nível de evidência e qualidade metodológica.

A qualidade dos estudos selecionados foi analisada em detalhes no sentido de avaliar a força de sua evidência e a validação de sua inclusão em nosso estudo. A classificação do grau de recomendação, que corresponde à força científica do estudo foi baseada no *Centre of Evidence Based Medicine of the National Health Service*.

Quando analisados os títulos e resumos, foram considerados adequados os artigos que apresentavam comparação entre os diferentes tratamentos (LT e tratamento não-cirúrgico) em pacientes com carcinoma avançado de laringe. Não havendo menção a essa comparação ou não havendo pacientes com tumores avançados o artigo era considerado inadequado.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As medidas de efetividade ou dano expressas por meio de valores absolutos foram analisadas por meio da diferença de risco absoluto, sob intervalo de confiança de 95%. Os valores necessários para tratar (NNT) e os valores necessários para causar dano (NNH) foram calculados respectivamente para todos os resultados estatisticamente significativos. Os dados contínuos foram analisados quanto às suas médias e desvios-padrão. A diferença entre a média ponderada dos grupos foi empregada para a análise.

Os resultados dos estudos incluídos foram combinados e as meta-análises foram realizadas empregando-se o programa *Review Manager* versão 5.3 (*The Cochrane Collaboration*) e um valor de P inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Os resultados foram representados em gráficos de *forest-plot*. A diferença de risco, que é a diferença entre os riscos observados

(proporção de indivíduos com o desfecho de interesse) nos dois grupos (cirurgia ou protocolo), foi o método utilizado na análise de desfechos binários. Os dados de tempo até o evento de cada estudo foram resumidos usando o log do *hazard ratio* (HR) e variância. Quando essa informação não foi relatada pelos estudos, o HR foi estimado a partir de dados como o valor de P do teste de log-rank⁹², enquanto os dados de eventos foram calculados a partir das curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier. As curvas de Kaplan-Meier foram interpretadas com o *Software Engauge Digitizer*, versão 4.1. O agrupamento do log HR e sua variância foi realizada com o uso da média ponderada de inversão de convergência, e os achados são apresentados como HR e intervalo de confiança de 95% (IC95%). A análise de efeitos aleatórios DerSimonian-Laird foi usada para estimar as diferenças de sobrevivência⁹³, gerando uma diferença de sobrevivência coletiva com um IC95%. A presença de heterogeneidade entre os estudos foi estimada pelo Teste Q de Cochran e medida pelo valor de I^2 (índice de inconsistência), e a heterogeneidade foi considerada presente para I^2 superior a 50%⁹⁴ e, nessa situação modelo de efeitos aleatórios foi adotado. Caso contrário, um modelo de efeito fixo (método inverso-variância) foi empregado. Além disso, o viés de publicação só foi avaliado se houvesse mais de 10 estudos na análise, pois esta é uma condição necessária para se detectar a assimetria do gráfico de funil⁹⁵.

4.6.1. Análise de sensibilidade e de subgrupos

A análise de sensibilidade relativa ao poder do resultado primário de cada estudo (erro tipo II) foi realizada. Um valor de 80% foi considerado substancial. A análise de subgrupos foi feita analisando os estudos quanto ao estadiamento do

tumor (T3 ou T4) e o tipo de tratamento de preservação de órgão utilizado (Rt exclusiva ou QRt).

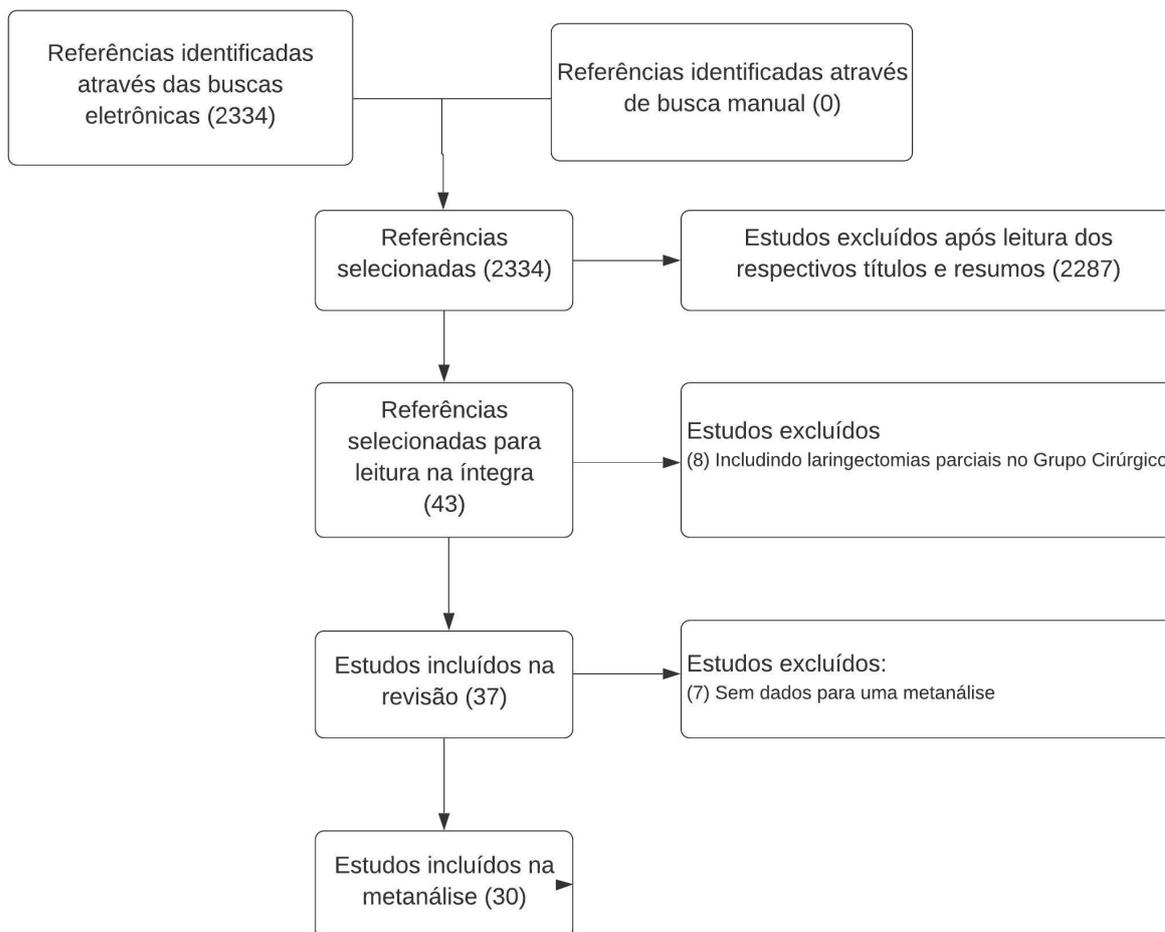
5 RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Seleção dos artigos para o estudo

A Figura 1 demonstra como foi o processo de seleção dos artigos.

Figura 1- *Chart flow* da pesquisa bibliográfica



Na busca inicial, foram considerados 1837 resultados no Pubmed, oito no Scielo, 98 na Cochrane e 400 no EMBASE.

Dos 1837 resultados do Pubmed, 1794 foram descartados pelos títulos e resumos. Dos 43 trabalhos selecionados, um foi descartado por ser em idioma Sérvio, dois por utilizarem as mesmas populações de outros estudos, cinco por

incluir laringectomias parciais dentro do grupo cirúrgico (sem discriminar na análise de resultados) e um por apresentar os resultados de sobrevivência por média de tempo. Assim, foram utilizados 34 artigos.

Dos artigos da Scielo, um era repetido do Pubmed e os demais não se encaixavam no desenho do estudo. Dos 98 resultados da Cochrane, um era repetido do Pubmed, 96 não se encaixavam no estudo e um foi descartado por incluir laringectomias parciais dentro do grupo cirúrgico sem discriminar na análise de resultados no estudo.

No EMBASE, a busca inicial resultou em 400 artigos. Excluindo os artigos que não se encaixavam e os repetidos de outras bases, foram selecionados três. Desses três trabalhos, dois utilizavam pacientes submetidos a laringectomias parciais nos grupos cirúrgicos. Assim, foi utilizado um artigo.

Não foram encontrados artigos em referências que já não estivessem sido selecionados pelas buscas acima.

Com isso, foram selecionados ao todo 35 artigos.

Quatro artigos utilizavam dados da base de dados da *National Cancer Data Base* (NCDB) em período semelhante, porém com casuísticas diferentes^{87,96-8}. Como utilizaram diferentes populações, eles entraram de maneira diferente na análise. No caso, o estudo de Patel *et al.*⁹⁸ foi utilizado na análise de sobrevivência geral, enquanto o de Nocon *et al.*⁹⁶ foi utilizado para sobrevivência geral excluindo casos T2, e o de Bates *et al.*⁹⁷ foi utilizado nos índices de sobrevivência T3 e T4 separados. O estudo de Stokes *et al.*⁸⁷ não foi utilizado por utilizar população semelhante aos outros estudos. O mesmo foi feito com os estudos que utilizaram a base de dados SEER em momentos semelhantes^{9,99,100}. Assim, o estudo de Megwalu e Sikora⁹ foi utilizado na sobrevivência geral, o trabalho de Lin *et al.*⁹⁹ foi

utilizado na análise de sobrevivência geral excluindo os casos T2, enquanto o estudo de O'Neil *et al.*¹⁰⁰ foi utilizado dentro dos aspectos funcionais.

5.2 Revisão sistemática dos artigos

Dentre os estudos selecionados, todos eram estudos retrospectivos. O único estudo prospectivo analisado foi descartado por ter incluído casos submetidos a laringectomia *near-total* dentro do grupo cirúrgico.

Foram utilizados 35 artigos para revisão. Destes artigos, puderam ser analisados os seguintes itens:

- Resultados oncológicos e funcionais de todos os pacientes de todos os estudos selecionados (Tabela 1);
- Resultados oncológicos e funcionais incluindo somente os estudos com pacientes em estágio T3 e T4, excluindo os estudos que possuem pacientes com estágio local T2 (Tabela 2);
- Quanto ao tratamento não-cirúrgico, foram realizadas análises com todos os pacientes tratados para preservação de órgãos.

Entretanto, quando tabelados e analisados os resultados de acordo com a metodologia proposta, não foram todos os dados inicialmente colhidos que puderam ser utilizados para a metanálise. A Tabela 3 mostra os artigos utilizados na metanálise com seus respectivos dados.

Tabela 1 – Lista de artigos utilizados na revisão sistemática e dados analisados de cada artigo no presente estudo.

Estudo	n casos	Itens estudados
Bates et al., 2019 ⁹⁷	11010	OS, OS-T3, OS-T4
Bryant et al., 1995 ¹⁰¹	97	Preserv Laringe, DSS-5a, DSS-T3, SLD-5a, SLD-T3, Rec, Complic, Traqueo
Bussu et al., 2013 ⁸²	166	Preserv Laringe, OS-2a, OS-T3, OS-T4, DSS-2 a, Resgate, Disfagia, Traqueo, Sonda
Calvas et al., 2017 ⁸⁹	101	SLD-2a, SLD-T4
Choi et al., 2016 ¹⁰²		OS, OS-T4
Cocek et al., 2018 ¹⁰³	185	OS-2a, OS-5a, Rec, Resgate
Connor et al., 2014 ¹⁰⁴	137	OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3
Dyckhoff et al., 2017 ⁹⁰	268	OS, OS-T4
Dziegielewski et al., 2012 ⁸⁸	258	Preserv Laringe, OS-2a, OS-5a, OS-T3, OS-T4, SLD-2a, SLD-5a, SLD-T3, SLD-T4, Rec, Resgate
Finizia et al., 1996 ¹⁰⁵	138	OS-5a, OS-T3, OS-T4, DSS-5a, DSS-T3, DSS-T4, SLD-5a, SLD-T3, SLD-T4, Rec, Resgate
Foote et al., 2006 ¹⁰⁶	101	Preserv laringe, OS-2a, OS-5a, Rec, Resgate, Traqueo, Sonda
Fuller et al., 2016 ¹⁰⁷	412	OS-5a, OS-T3, LRC-5a, LRC-T3, Rec, Disfagia, Traqueo, Sonda
Gourin et al., 2009 ⁷⁷	264	OS-T4
Grover et al., 2015 ⁸	969	OS-2 a, OS-5a, OS-T4
Hsin et al., 2014 ¹⁰⁸	62	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T4, SLD-5a, SLD-T4, Rec
Jones et al., 1992 ¹⁰⁹	147	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T3, Rec, Resgate
Karatzanis et al., 2014 ⁸⁴	384	OS-5a, OS-T4, DSS-5a, DSS-T4, Rec, Complic, Sonda
Lin et al., 2016 ⁹⁹	1935	OS-5a, DSS-5a, Resgate, Disfagia, Sonda
Megwalu e Sikora, 2014 ⁹	5394	OS-2a, OS-5a, DSS-2a, DSS-5a
Mulcahy et al., 2018 ¹¹⁰	548	OS, DSS
Nair et al., 2018 ¹¹¹	120	OS, OS-T3, Rec, Resgate
Nocon et al., 2019 ⁹⁶	5544	OS, OS-T3, OS-T4
O’Neil et al., 2016 ¹⁰⁰	759	Complic, Traqueo, Sonda
Oh et al., 2019 ¹¹²	130	OS, OS-T3, OS-T4, DSS, SLD, Rec, Complic, Traqueo, Sonda
Patel et al., 2011 ¹¹³	34	Preserv Laringe, OS-2a, OS-T4, Rec, Resgate
Patel et al., 2019 ⁹⁸	6166	OS, OS-T3, OS-T4
Porter et al., 1998 ¹¹⁴	71	OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3, Rec, Resgate
Reizenstein et al., 2014 ⁷⁸	263	OS
Rosenthal et al., 2015 ⁸⁵	221	Preserv Laringe, DSS-5a, DSS-T4, LRC-5a, LRC-T4, Rec, Resgate, Disfagia, Traqueo, Sonda
Santos et al., 1998 ¹¹⁵	96	OS-T3, OS-T4
Simpson et al., 1993 ¹¹⁶	74	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3, Rec, Resgate
Spector et al., 2006 ¹¹⁷	49	Preserv laringe, OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3, Rec, Resgate, Sonda, Traqueo
Stokes et al., 2017 ⁸⁷	3594	OS-5a, OS-T4
Timmermans et al., 2014 ⁸³	188	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T3, OS-T4, LRC-5a, Rec, Resgate
Vengalil et al., 2016 ¹¹⁸	107	OS-2a, OS-T4, LRC-2a, LRC-T4, Rec, Resgate, Traqueo, Sonda

Legenda: Preserv Laringe: índice de preservação de laringe pelo tratamento não-cirúrgico, OS: sobrevivência geral, DSS: sobrevivência específica da doença, SLD: sobrevivência livre de doença, LRC: controle locorregional, Rec: índice de recidivas, Resgate: Resgates realizados, Complic: complicações dos tratamentos, Disfagia: número de pacientes com disfagia, Traqueo: número de pacientes do grupo não-cirúrgico a necessitar de traqueostomia definitiva, Sonda: numero de pacientes que necessitou de sonda definitiva (nasal ou gastrostomia) para alimentação. 2a: em 2 anos, 5a: em 5 anos, T3: em pacientes com estágio T3, T4: em pacientes com estágio T4

Tabela 2 – Lista de artigos utilizados na revisão sistemática, excluindo aqueles que utilizam dados de pacientes T2 e dados analisados de cada artigo no presente estudo

Estudo	n casos	Itens estudados
Bates et al., 2019 ⁹⁷	11010	OS, OS-T3, OS-T4
Bryant et al., 1995 ¹⁰¹	97	Preserv Laringe, DSS-5a, DSS-T3, SLD-5a, SLD-T3, Rec, Complic, Traqueo
Calvas et al., 2017 ⁸⁹	101	SLD-2a, SLD-T4
Choi et al., 2016 ¹⁰²		OS, OS-T4
Connor et al., 2014 ¹⁰⁴	137	OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3
Dziegielewski et al., 2012 ⁸⁸	258	Preserv Laringe, OS-2a, OS-5a, OS-T3, OS-T4, SLD-2a, SLD-5a, SLD-T3, SLD-T4, Rec, Resgate
Finizia et al., 1996 ¹⁰⁵	138	OS-5a, OS-T3, OS-T4, DSS-5a, DSS-T3, DSS-T4, SLD-5a, SLD-T3, SLD-T4, Rec, Resgate
Fuller et al., 2016 ¹⁰⁷	412	OS-5a, OS-T3, LRC-5a, LRC-T3, Rec, Disfagia, Traqueo, Sonda
Gourin et al., 2009 ⁷⁷	264	OS-T4
Grover et al., 2015 ⁸	969	OS-2 a, OS-5a, OS-T4
Hsin et al., 2014 ¹⁰⁸	62	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T4, SLD-5a, SLD-T4, Rec
Jones et al., 1992 ¹⁰⁹	147	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T3, Rec, Resgate
Karatzanis et al., 2014 ⁸⁴	384	OS-5a, OS-T4, DSS-5a, DSS-T4, Rec, Complic, Sonda
Lin et al., 2016 ⁹⁹	1935	OS-5a, DSS-5a, Resgate, Disfagia, Sonda
Mulcahy et al., 2018 ¹¹⁰	548	OS, DSS
Nair et al., 2018 ¹¹¹	120	OS, OS-T3, Rec, Resgate
Nocon et al., 2019 ⁹⁶	5544	OS, OS-T3, OS-T4
Oh et al., 2019 ¹¹²	130	OS, OS-T3, OS-T4, DSS, SLD, Rec, Complic, Traqueo, Sonda
Patel et al., 2011 ¹¹³	34	Preserv Laringe, OS-2a, OS-T4, Rec, Resgate
Porter et al., 1998 ¹¹⁴	71	OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3, Rec, Resgate
Reizenstein et al., 2014 ⁷⁸	263	OS
Rosenthal et al., 2015 ⁸⁵	221	Preserv Laringe, DSS-5a, DSS-T4, LRC-5a, LRC-T4, Rec, Resgate, Disfagia, Traqueo, Sonda
Santos et al., 1998 ¹¹⁵	96	OS-T3, OS-T4
Simpson et al., 1993 ¹¹⁶	74	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3, Rec, Resgate
Spector et al., 2006 ¹¹⁷	49	Preserv laringe, OS-5a, OS-T3, DSS-5a, DSS-T3, Rec, Resgate, Sonda, Traqueo
Stokes et al., 2017 ⁸⁷	3594	OS-5a, OS-T4
Timmermans et al., 2014 ⁸³	188	Preserv Laringe, OS-5a, OS-T3, OS-T4, LRC-5a, Rec, Resgate
Vengalil et al., 2016 ¹¹⁸	107	OS-2a, OS-T4, LRC-2a, LRC-T4, Rec, Resgate, Traqueo, Sonda

Legenda: Preserv Laringe: índice de preservação de laringe pelo tratamento não-cirúrgico, OS: sobrevivência geral, DSS: sobrevivência específica da doença, SLD: sobrevivência livre de doença, LRC: controle locorregional, Rec: índice de recidivas, Resgate: Resgates realizados, Complic: complicações dos tratamentos, Disfagia: número de pacientes com disfagia, Traqueo: número de pacientes do grupo não-cirúrgico a necessitar de traqueostomia definitiva, Sonda: numero de pacientes que necessitou de sonda definitiva (nasal ou gastrostomia) para alimentação. 2a: em 2 anos, 5a: em 5 anos, T3: em pacientes com estágio T3, T4: em pacientes com estágio T4

Tabela 3 – Lista de artigos utilizados na metanálise e dados utilizados de cada artigo no presente estudo.

Estudo	n casos	Itens estudados
Bates et al., 2019 ⁹⁷	11010	OS-T3, OS-T4
Bryant et al., 1995 ¹⁰¹	97	Complic.
Bussu et al., 2013 ⁸²	166	OS, DSS, Disf
Choi et al., 2016 ¹⁰²	142	OS, OS-T4
Cocek et al., 2018 ¹⁰³	185	Rec
Dyckhoff et al., 2017 ⁹⁰	268	OS, OS-T4
Dziegielewski et al., 2012 ⁸⁸	258	OS, OS-T3, OS-T4
Foote et al., 2006 ¹⁰⁶	101	Rec, Sonda
Fuller et al., 2016 ¹⁰⁷	412	Disf, Sonda
Gourin et al., 2009 ⁷⁷	264	OS-T4
Grover et al., 2015 ⁸	969	OS, OS-T4
Hsin et al., 2014 ¹⁰⁸	62	Rec
Jones et al., 1992 ¹⁰⁹	147	Rec
Karatzanis et al., 2014 ⁸⁴	384	Rec
Megwalu e Sikora, 2014 ⁹	5394	OS, DSS
Mulcahy et al., 2018 ¹¹⁰	548	OS, DSS
Nair et al., 2018 ¹¹¹	120	OS, OS-T3, Rec
Oh et al., 2019 ¹¹²	130	OS, OS-T4, DSS, Rec, Sonda
O'Neil et al., 2016 ¹⁰⁰	759	Complic, Sonda.
Patel et al., 2011 ¹¹³	34	Rec
Patel et al., 2019 ⁹⁸	6166	OS
Porter et al., 1998 ¹¹⁴	71	Rec
Reizenstein et al., 2014 ⁷⁸	263	OS
Rosenthal et al., 2015 ⁸⁵	221	Disf, Sonda.
Simpson et al., 1993 ¹¹⁶	74	OS, OS-T3, Rec
Spector et al., 2006 ¹¹⁷	49	Rec, Disf, Sonda
Stokes et al., 2017 ⁸⁷	3594	OS-T4
Timmermans et al., 2014 ⁸³	182	OS, Rec
Vengalil et al., 2016 ¹¹⁸	107	OS, OS-T4, Sonda

Legenda: OS: sobrevivência geral, DSS: sobrevivência específica da doença, Rec: índice de recidivas, Complic: complicações dos tratamentos, Disf: número de pacientes com disfagia, Sonda: numero de pacientes que necessitou de sonda definitiva (nasal ou gastrostomia) para alimentação. T3: em pacientes com estágio T3, T4: em pacientes com estágio T4.

5.2.1 Preservação de laringe

Mencionada em 12 artigos, a preservação de laringe foi obtida entre 31% e 80% de maneira geral^{82,83,85,88,101,106,108,109,111,113,116,117}.

Foram verificados os melhores resultados quando estudados pacientes com tumores menos avançados (T2 e T3) e quando realizado tratamento combinado^{83,116}. Ao avaliar somente pacientes com estadiamento local T2, o índice

de preservação chegou a 86%⁸². Em pacientes com estadiamento local T3, esse índice variou entre 28% (com Rt exclusiva)⁸⁸ e 68%¹¹¹.

Os piores resultados foram obtidos quando eram pacientes com tumores avançados (T4) e realizado o tratamento com Rt exclusiva, tendo-se obtido um índice de preservação de 3%⁸⁸. Dentre os pacientes com tumores T4, os melhores índices foram de 31,5%¹⁰⁸.

5.2.2 Laringectomia de resgate

Dentre os diversos estudos que mencionavam cirurgias de resgate, dentro dos grupos de pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico, houve a necessidade de realização de laringectomia de resgate foi entre 14,28 e 39,50%^{82,83,85,88,99,103,105,106,109,111,113,114,116-8}. Os menores valores ocorreram em estudos que englobavam pacientes com estadiamento local menos avançado¹¹¹ e os maiores índices de traqueostomia ocorreram em estudos incluindo tumores mais avançados na casuística¹¹⁶.

5.2.3 Traqueostomia

Com relação à necessidade de traqueostomia nos pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico, houve uma variação na necessidade de traqueostomia entre 6% e 55,5%^{82,85,100,101,106,107,112,117,118}. A menor necessidade de traqueostomia ocorreu em estudo que incluía pacientes T2 no estudo¹⁰⁶, enquanto o estudo com maior necessidade de traqueostomia analisava somente pacientes com estadiamento T4¹¹⁸.

Dentre os nove estudos com informações do uso de traqueostomia por estes pacientes^{82,85,100,101,106,107,112,117,118}, a maioria dos estudos teve uma prevalência de traqueostomia de cerca de 20 a 26%.

5.3 Resultados da metanálise

5.3.1 Sobrevivência geral

Com relação à sobrevivência geral, houve melhores resultados com o tratamento cirúrgico, já que o tratamento não-cirúrgico teve relação com maior risco de morte (Figura 2). Quando excluídos os estudos que incluíam os casos com estádio local T2, isso se manteve (Figura 3).

Figura 2 – Forest plot da sobrevivência geral, analisada pelo risco de morte.

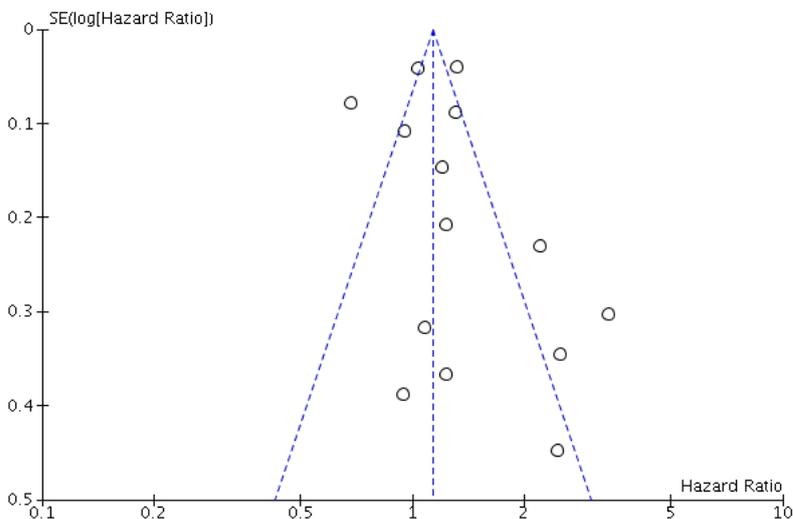
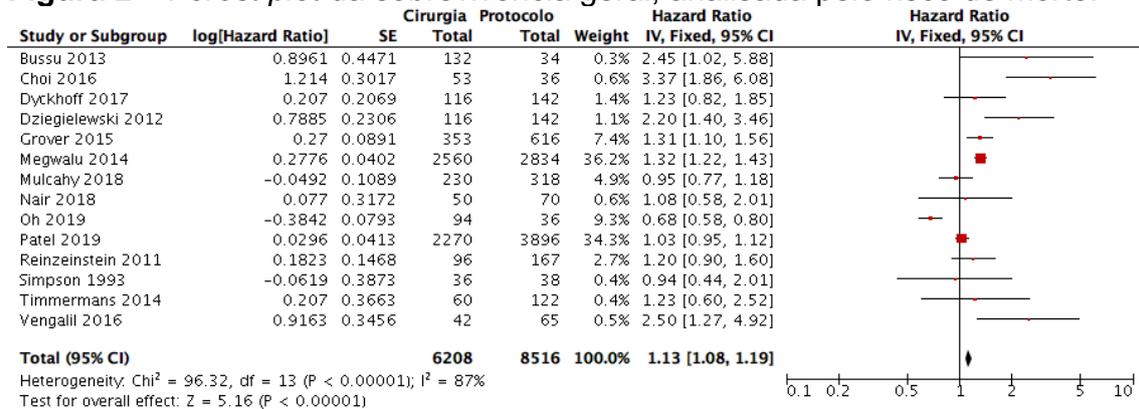
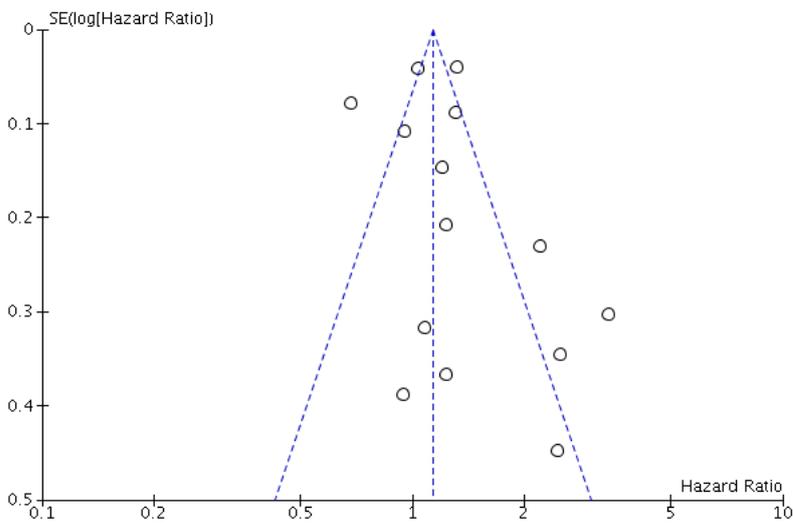
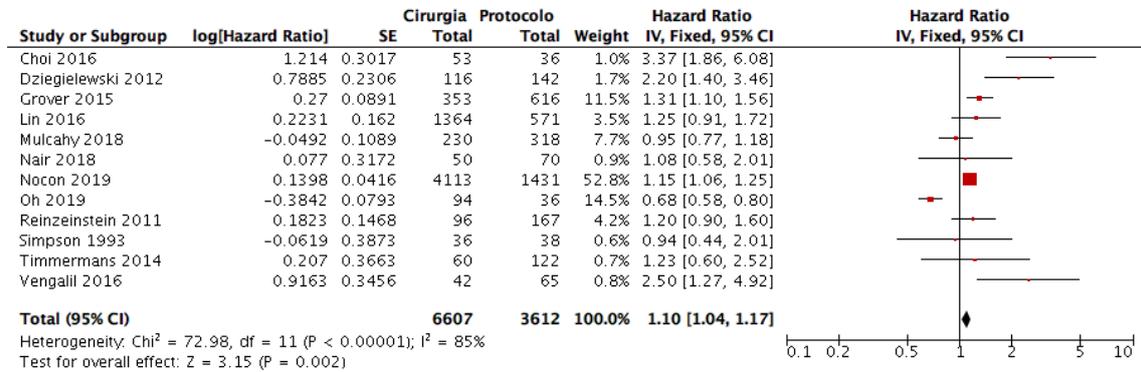


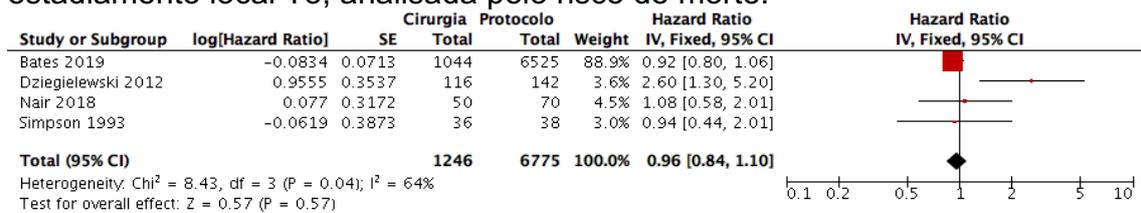
Figura 3 - Forest plot da sobrevivência geral, excluindo os estudos que incluíam pacientes T2, analisada pelo risco de morte.

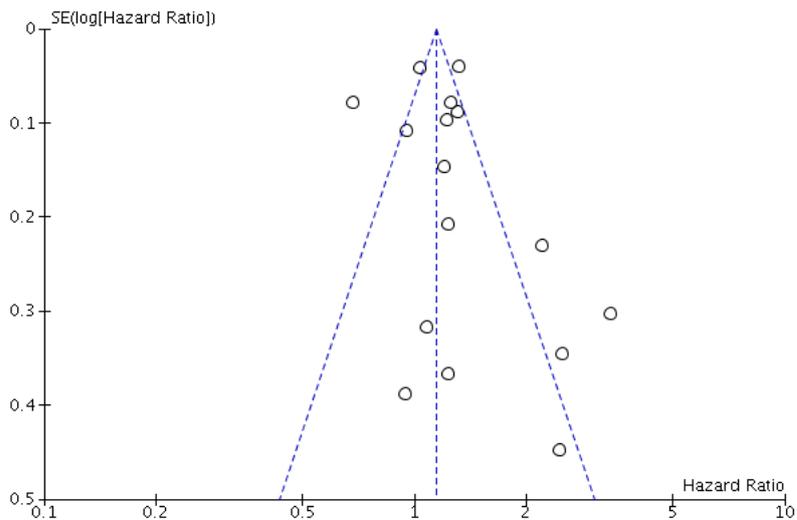


5.3.2 Sobrevivência de T3

Quando verificados somente os casos de pacientes com tumores T3, somente quatro artigos foram utilizados na análise. Não houve significância nos resultados (Figura 4).

Figura 4 – Forest plot da sobrevivência dos pacientes com tumores com estadiamento local T3, analisada pelo risco de morte.





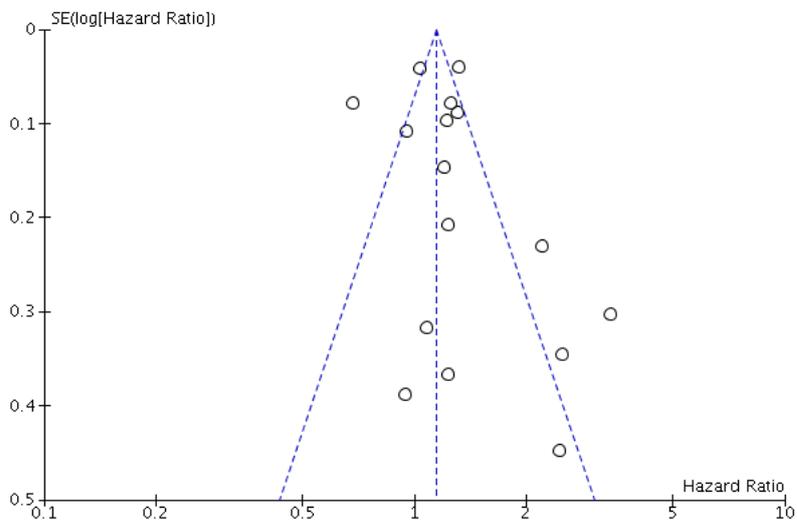
5.3.3 Sobrevivência de T4

Já nos casos de pacientes com tumores em estadiamento T4, a cirurgia teve resultados significativamente melhores com relação à sobrevivência (Figura 5).

Figura 5 – *Forest plot* da sobrevivência dos pacientes com tumores com estadiamento local T4, analisada pelo risco de morte.

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Cirurgia		Protocolo		Hazard Ratio		Hazard Ratio IV, Fixed, 95% CI
			Total	Total	Total	Weight	IV, Fixed, 95% CI		
Bates 2019	0.2927	0.0563	1541	1900	38.4%	1.34	[1.20, 1.50]		
Choi 2016	1.214	0.3017	53	36	1.3%	3.37	[1.86, 6.08]		
Dyckhoff 2017	0.6931	0.3336	238	30	1.1%	2.00	[1.04, 3.85]		
Dziegielewski 2012	0.8329	0.425	116	142	0.7%	2.30	[1.00, 5.29]		
Gourin 2009	0.7129	0.3557	77	50	1.0%	2.04	[1.02, 4.10]		
Grover 2015	0.27	0.0891	353	616	15.3%	1.31	[1.10, 1.56]		
Oh 2019	-0.3857	0.0785	94	36	19.7%	0.68	[0.58, 0.79]		
Stokes 2017	0.2151	0.0752	1559	1983	21.5%	1.24	[1.07, 1.44]		
Vengalil 2016	0.9163	0.3456	42	65	1.0%	2.50	[1.27, 4.92]		
Total (95% CI)			4073	4858	100.0%	1.18	[1.11, 1.27]		

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 80.34$, $\text{df} = 8$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 90\%$
 Test for overall effect: $Z = 4.86$ ($P < 0.00001$)



5.3.4 Sobrevivência específica da doença

Com relação à sobrevivência específica da doença, a LT teve relação com melhor sobrevivência no geral, porém, quando retirados os trabalhos que incluíam pacientes com tumores em estágio T2, houve menor risco de morte pelo câncer nos pacientes que realizaram o tratamento não-cirúrgico (figuras 6 e 7). Conforme pode-se ver, as análises contaram com estudos bastante heterogêneos. Não foi possível fazer metanálise estratificando em pacientes com tumores T3 e T4.

Figura 6 – *Forest plot* da sobrevivência específica da doença, analisada pelo risco de morte.

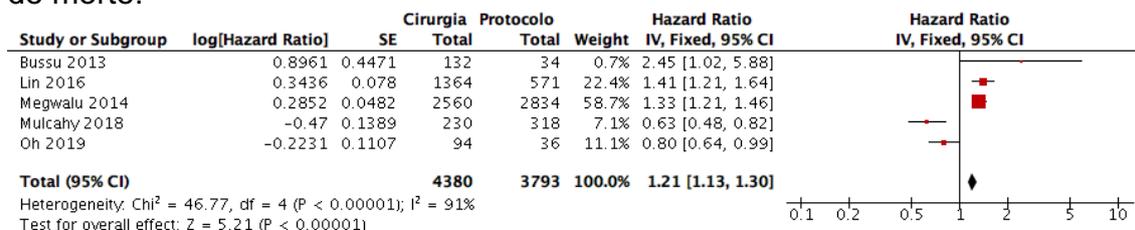
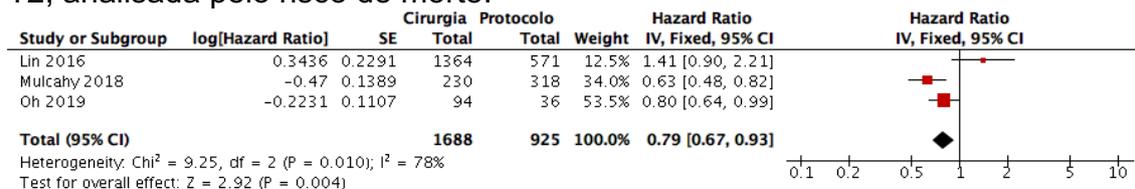


Figura 7 – *Forest plot* da sobrevivência específica da doença, excluindo os casos T2, analisada pelo risco de morte.



5.3.5 Índice de recorrência

A LT também foi superior com relação aos índices de recorrência, tanto no geral quanto quando os estudos que incluíam pacientes T2 eram incluídos (figuras 8 e 9).

Figura 8 – Forest plot do índice de recorrência.

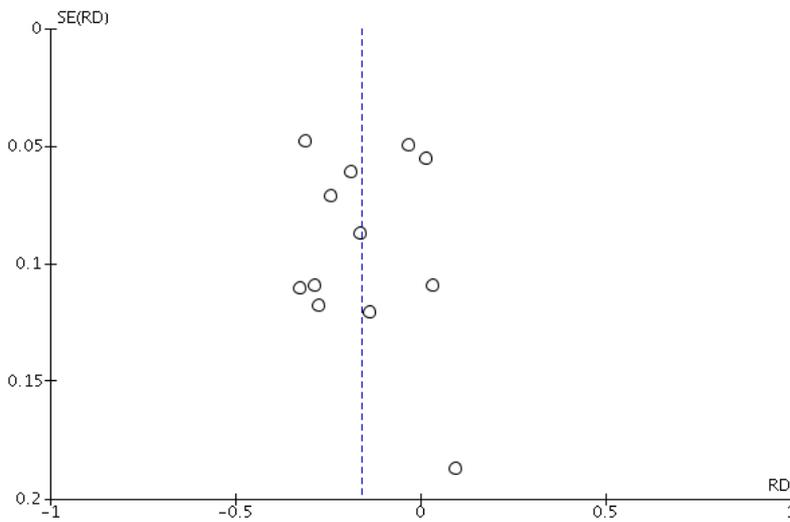
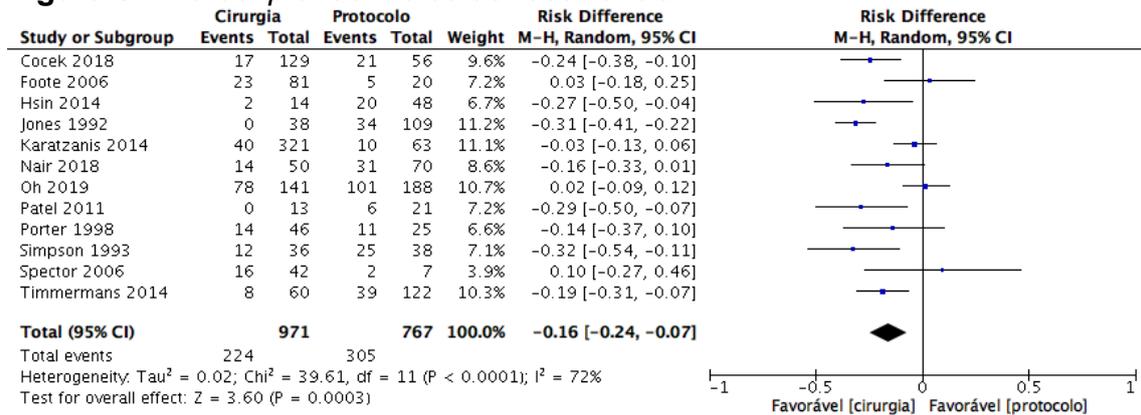
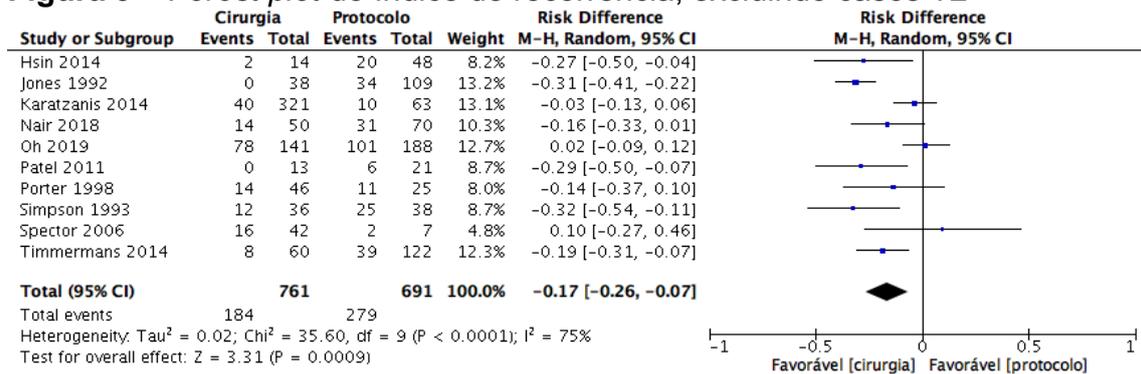
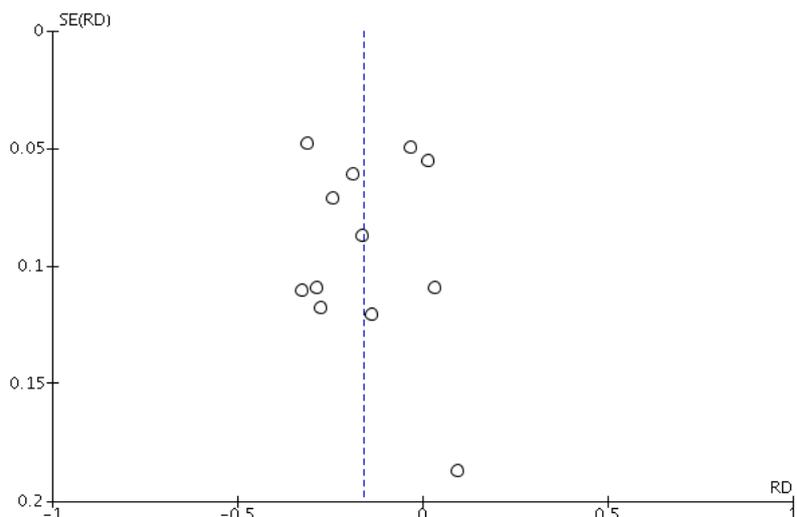


Figura 9 – Forest plot do índice de recorrência, excluindo casos T2





5.3.6 Complicações do tratamento

Com relação aos aspectos funcionais e complicações, somente dois artigos puderam ser utilizados para se avaliar a ocorrência de complicações, não sendo possível estabelecer uma relação entre o tratamento e as complicações. Com relação a disfagia e dependência de sonda para alimentação, as figuras 10, 11, 12 e 13 mostram que houve relação entre disfagia tardia e o tratamento não-cirúrgico quando incluídos pacientes T2 e relação entre o uso de Sonda e o tratamento não-operatório quando excluídos os pacientes T2.

Figura 10 - Forest plot da prevalência de disfagia tardia

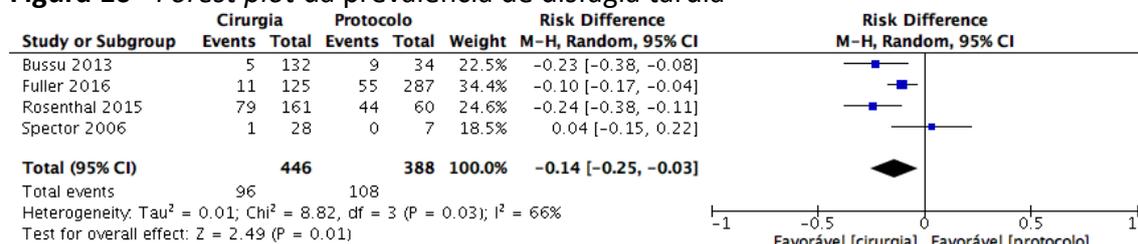


Figura 11 - Forest plot da prevalência de disfagia tardia, excluindo os casos T2.

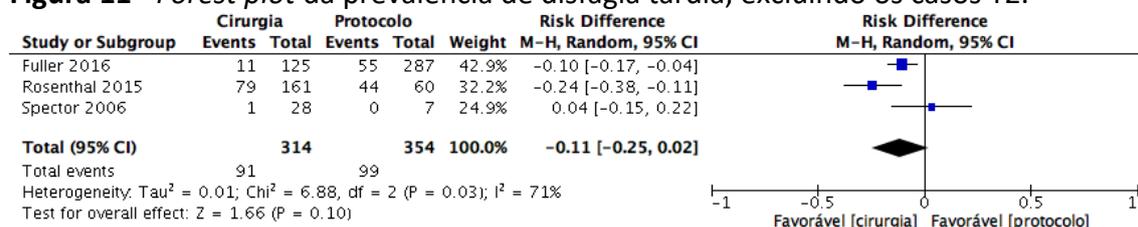


Figura 12 - Forest plot da prevalência de dependência de Sonda para alimentação.

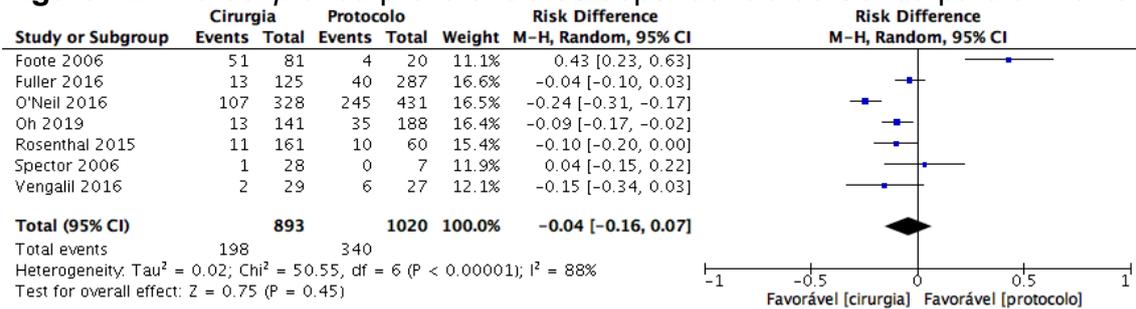
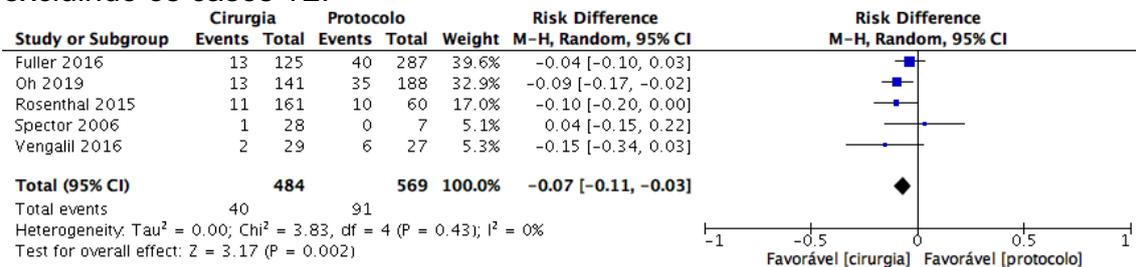


Figura 13 - Forest plot da prevalência de dependência de sonda para alimentação, excluindo os casos T2.



6 DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Ao longo do tempo, houve uma alternância na preferência do tratamento dos casos avançados de CEC de laringe entre a cirurgia e os tratamentos não-cirúrgicos. De maneira geral, não há um consenso sobre qual o tratamento ideal nesses casos. Na falta de estudos prospectivos e randomizados, dificilmente haverá uma conclusão definitiva sobre qual a melhor modalidade de tratamento⁷². Este estudo visa uma melhor elucidação para definir qual a melhor opção do ponto de vista prognóstico e funcional.

Ao longo das décadas, vários estudos foram realizados com o objetivo de definir o melhor tratamento. Quando verificada a sobrevivência dos pacientes, houve uma tendência a melhores resultados com o tratamento cirúrgico. De maneira geral, os resultados de sobrevivência têm sido melhores com a cirurgia^{28,31-4,38,43-6}. Porém, alguns estudos começaram a demonstrar que era possível realizar a preservação da laringe sem comprometer a sobrevivência⁵². Isso era importante devido ao paradigma de que a melhor qualidade de vida sempre se conseguia com a preservação do órgão^{53,54}. Assim, ao realizar o primeiro estudo prospectivo e randomizado e demonstrar que 64% dos pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico tiveram as laringes preservadas e sem piora na sobrevivência, o estudo do *Veterans Affairs*⁶¹ tornou-se a principal referência para a maioria dos estudos desde então^{4-11,72-90}. Como este estudo incluía pacientes T2 dentro dos critérios de inclusão, foi decidido realizar uma análise no presente estudo incluindo esse grupo de pacientes para uma melhor comparação.

Além do estudo do VA⁶¹, foi encontrado somente um estudo prospectivo e randomizado comparando as modalidades de tratamento em pacientes com carcinoma avançado de laringe. Este estudo foi realizado na Índia e envolveu 64

pacientes com tumores de supraglote e hipofaringe e no grupo submetido a cirurgia incluía pacientes submetidos a laringectomia *near-total*. Apesar do grupo do tratamento cirúrgico ter apresentado uma melhor sobrevivência livre de doença, não houve impacto na sobrevivência geral. Neste estudo, 62% dos pacientes tratados com QRT tiveram suas laringes preservadas¹¹⁹.

A partir do estudo do VA⁶¹, vários estudos foram publicados com resultados mostrando taxas de sobrevivência comparáveis entre o tratamento cirúrgico e o não-cirúrgico^{64,65,120}. Assim, as opções de tratamento não-cirúrgico ou tratamento para preservação de órgão, ganharam espaço, inclusive sendo, algumas vezes, a primeira opção em consensos⁷⁶. Foi verificado um decréscimo significativo no número de LT realizadas ao longo dos anos¹⁰⁰.

Outro estudo importante foi o realizado por Hoffman *et al.*, em 2006, em que se demonstrou piora na sobrevivência do câncer de laringe, uma tendência contrária ao que estava ocorrendo com os outros tipos de câncer nos Estados Unidos⁷. A partir daquele momento, passou-se a questionar a tendência global em utilizar QRT para tratar pacientes com carcinoma avançado de laringe⁷⁷, já que a sobrevivência ao câncer de laringe deveria estar aumentando e não diminuindo¹²¹. Foi postulado que os desfechos favoráveis do tratamento não-cirúrgico para preservação de órgão podem não ser aplicados fora de ensaios clínicos, não sendo adequado para todos os pacientes. Isso explicaria a queda na sobrevivência dos pacientes com câncer de laringe associada a um maior uso de tratamentos não-cirúrgico¹²².

No estudo realizado por Reizenstein *et al.*, houve uma tendência a uma melhor sobrevivência no grupo de pacientes com tumores T3 e T4 tratados antes de 1992, comparando com os pacientes tratados após este ano, sendo estatisticamente significativo na análise univariada. Foi descrito pelos autores um menor uso da

laringectomia como tratamento primário após 1992, porém, discreta, segundo eles. Acreditam que essa mudança nos índices de sobrevivência seja devido à mudança no sítio mais comum desses tumores da glote para a supraglote⁷⁸.

Estudo comparando pacientes tratados na Universidade de Louisiana, entre 1998 e 2007, com dados do NCDB, demonstrou que os pacientes com carcinoma de laringe avançado tiveram melhores índices de sobrevivência, provavelmente porque houvesse uma tendência maior a ser realizado o tratamento primário com cirurgia. Neste trabalho, postulou-se que o tratamento primário com cirurgia poderia estar associado a melhor prognóstico do que o tratamento não-cirúrgico nesse tipo de pacientes¹²³.

Mesmo assim, estudos e consensos mais recentes ainda recomendam o tratamento não-cirúrgico para a maioria dos pacientes com tumores de laringe avançado, sendo a cirurgia utilizada para pacientes com tumores localmente bastante avançados (com invasão grosseira da cartilagem tireóidea e tecidos extralaringeos)^{80,124}.

Apesar dos avanços tecnológicos e técnicos, incluindo novas técnicas para a realização de cirurgias parciais, preservando a laringe^{67-70,125}, a maioria dos pacientes com tumores localmente avançados de laringe teriam que ser submetidos à LT como forma de tratamento cirúrgico^{71-3,126}. Assim, na maioria desses casos, as opções continuam sendo a LT ou a QRt.

Em nosso estudo, houve um maior risco de mortalidade quando utilizada a (Q)Rt como tratamento inicial, mesmo quando incluídos pacientes com estágio T2. Isso demonstra que, apesar de todos os avanços, a cirurgia continua sendo o melhor tratamento, do ponto de vista prognóstico, para os pacientes com carcinoma de

laringe avançado de maneira geral, sem serem estratificados os diferentes estadiamentos.

Ao analisar retrospectivamente pacientes com carcinoma de laringe avançado, incluindo casos T2, os casos tratados com LT tiveram uma sobrevivência mais longa do que aqueles tratados de maneira não-cirúrgica. A probabilidade de sobreviver em 5 anos foi de 63% na LT e 58% na QRt. Chegou-se à conclusão de que a LT deveria ser a primeira escolha em pacientes com tumores mais extensos ou em idade mais jovem, por impactar mais na sobrevivência¹⁰³.

Outro estudo envolvendo levantamento de pacientes da base de dados do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos, com população tendo critérios semelhantes aos do estudo do VA (incluindo casos T2), demonstrou que pacientes não-cirúrgicos tiveram pior sobrevivência geral e específica de doença. Os autores questionaram a real eficácia dos tratamentos não-cirúrgicos para preservação de órgão em um contexto mais real e menos acadêmico⁹.

Ao comparar pacientes submetidos à LT com pacientes submetidos à Qt de indução seguida de Rt, o tratamento não-cirúrgico teve pior sobrevivência geral. No entanto, os casos de Qt de indução seguida de LT (por não resposta à Qt) tiveram sobrevivência semelhante ao grupo que teve a cirurgia como tratamento primário⁹⁶.

Avaliando pacientes em estágio III e IV (incluindo tumores com estágio local T2, a QRt foi associada a maior risco de morte, tanto na análise univariada quanto multivariada. Isso fica mais evidente quando avaliados somente os casos com estágio local T4⁸². Em estudo do mesmo grupo, com relação às sobrevivências geral e específica de doença, as únicas diferenças estatisticamente significativas entre cirurgia e QRt ocorreram em casos T4a, com sobrevivência geral de 100% e 60% respectivamente. Nos casos localmente menos avançados que T4, quando há a

presença de linfonodos positivos, a QRt apresenta melhor sobrevivência geral (73% contra 50%), todavia, sem significado estatístico⁸¹.

Por outro lado, estudo realizado na Mayo Clinic envolvendo pacientes T2 na casuística não encontrou diferença significativa entre o tratamento cirúrgico ou o de preservação de órgão. Este mesmo estudo conclui que a inclusão de pacientes com pregas vocais móveis (T2) não deve ter tido impacto e não teve influência nos resultados dos estudos do VA e do RTOG 91-11⁴. Outro estudo, envolvendo pacientes com tumores em supraglote em estádios III e IV (incluindo T2), não demonstrou diferenças entre o tratamento cirúrgico e não-cirúrgico em termos de sobrevivência. Nesse estudo incluíram-se pacientes submetidos a laringectomia parcial no grupo cirúrgico¹²⁷.

Quando avaliados somente pacientes T3 e T4, a sobrevivência geral em cinco anos daqueles tratados primariamente com cirurgia foi de 51%, contra 36% daqueles tratados de forma não cirúrgica. Contudo, não houve significância estatística¹²⁸. Por outro lado, foi demonstrado também que tanto pacientes T3 como T4 podem ter semelhantes índices de sobrevivência entre o tratamento cirúrgico e o não cirúrgico. Neste estudo, alguns pacientes cirúrgicos foram submetidos a laringectomias parciais¹²⁹.

Quando avaliados pacientes tratados com tumores em estágio III e IV, nenhuma modalidade de tratamento esteve associada com uma vantagem na sobrevivência. No entanto, a LT esteve associada a um risco 18% menor de morte por qualquer causa comparando com a QRt. Essa diferença ficou mais evidente em casos de tumores com estadiamento T4. Segundo os autores, o principal papel da LT está nos casos mais avançado e em pacientes mais idosos e/ou com comorbidades importantes¹⁰⁰.

A melhor sobrevivência obtida pela cirurgia fica evidente quando olhamos para os pacientes com estágio local mais avançado (T4). Diversos estudos já foram publicados demonstrando essa superioridade da LT quando utilizada nesse tipo de paciente. Dychkoff *et al.* mostraram que nenhum paciente que foi tratado com QRt estava vivo após sete anos, enquanto a sobrevivência em 10 anos do grupo tratado com LT foi de 20%⁹⁰. No estudo de Karatzanis *et al.*, a sobrevivência geral do grupo cirúrgico foi de 64,3% quando realizada LT seguida de QRt adjuvante, enquanto a sobrevivência foi de 23,1% nos pacientes tratados com QRt. Nesse estudo, a superioridade da LT ficou ainda mais evidente quando verificada a sobrevivência específica da doença⁸⁴.

A superioridade da cirurgia com relação ao tratamento de preservação de órgão fica mais evidente em tumores de tamanho maior. Tumores T4a com volume maior que 15 cm³ têm pior prognóstico com o tratamento para preservação de órgão, com pior sobrevivência e controle locorregional do que quando operados¹⁰⁸.

Foi demonstrado que, nos pacientes com estágio local T4a com invasão de cartilagem tireóidea, a modalidade de tratamento primário (cirurgia vs. QRT) foi o único fator significativamente associado com a sobrevivência geral, principalmente nos casos não avançados regionalmente (N0 e N1). O tempo médio de sobrevivência foi significativamente maior nos pacientes tratados com LT¹⁰². Os melhores resultados de prognóstico nos casos T4 são obtidos com a LT seguida de Rt adjuvante⁸⁵⁻⁷, sendo a Rt mais benéfica nos casos em que as margens cirúrgicas não são adequadas¹³⁰. Assim, nos pacientes com estágio T4, a cirurgia foi considerada a única terapia, devido aos resultados superiores de sobrevivência e controle locorregional¹⁰⁵.

Mesmo assim, até 2015, o tratamento mais utilizado em pacientes T4a continuava a ser a preservação de órgão⁸. Mais recentemente, tem-se aumentado a recomendação pelo tratamento cirúrgico em pacientes com estágio local T4⁹⁰. Para casos T4, a QRt poderia ser considerada em casos selecionados, em tumores com pequeno volume e pouca invasão de cartilagem¹¹⁸. De qualquer maneira, a cirurgia continua sendo a chave para o sucesso do tratamento de pacientes com tumores T4, sendo considerado o tratamento padrão para este tipo de paciente^{84,131}.

Essa superioridade da cirurgia em pacientes com tumores T4 é vista em nosso estudo. Na verdade, não há dúvidas que nesses pacientes o tratamento ideal deve ser através da LT.

Enquanto a cirurgia teve um impacto significativo em pacientes em estágio IV (principalmente T4), pacientes com estágio local entre T1 e T3 não tiveram diferença significativa de sobrevivência em relação ao tipo de tratamento⁷⁷.

O principal ponto de controvérsia envolve os pacientes com estágio T3. Nesse estágio, geralmente os tumores não são avançados o suficiente para invadir cartilagem e estruturas extralaríngeas, mas não são pequenos o suficiente para que possam ser removidos por meio de uma cirurgia parcial. E como não são tão avançados, acabam respondendo melhor à QRt do que aqueles com estadiamento T4. Assim, os pacientes com tumores T3 têm sido os casos mais indicados para a chamada terapia para preservação de órgão não cirúrgica⁷⁶. Quando tratados com esse tipo de modalidade, a sobrevivência geral em cinco anos pode ser 56% e a sobrevivência específica da doença pode ser 69%¹⁰⁷.

No estudo de Hoffman *et al.*, a mais notável piora no prognóstico ao longo das duas décadas anteriores ao estudo ocorreu nos casos T3, devido ao maior uso de terapias não cirúrgicas ou de “preservação de órgão”⁷. Assim, a utilização desse tipo

de tratamento estaria associada a piores resultados em comparação com o tratamento cirúrgico.

Ao estudar 97 pacientes com tumores T3N0, a sobrevivência específica da doença foi de 50% para os pacientes submetidos a Rt e de 58% para aqueles submetidos a LT, porém, sem significância estatística. Cinquenta e cinco por cento dos pacientes submetidos à Rt tiveram suas laringes preservadas¹⁰¹.

No estudo de Bussu *et al.*, quando analisados somente os casos T3N0, a LT teve um impacto significativo na sobrevivência, com 94% de sobrevivência geral em 2 anos, contra 60% da QRt⁸².

Outro estudo envolvendo somente pacientes com tumores T3 com fixação de corda vocal mostrou a sobrevivência geral em 5 anos de 32% e 57% para pacientes submetidos a Rt e LT, respectivamente. A sobrevivência específica da doença foi de 36% e 66%, respectivamente. Ambos os resultados tiveram significado estatístico em favor da cirurgia¹¹⁴. Por outro lado, em estudo envolvendo pacientes com estadiamento T3N1M0, foram encontrados resultados semelhantes em termos de sobrevivência geral e específica da doença, recorrência e complicações quando comparada a LT com outras estratégias para preservação de órgão (incluindo Rt, QRt e cirurgia parcial da laringe). Assim, ao obter um índice de preservação de laringe de 88,5% e com função preservada, os autores concluem que o uso de estratégias de preservação de órgão deve ser sempre tentado como primeira opção nestes casos¹¹⁷. Vale mencionar que a maioria dos pacientes participantes no grupo de preservação de órgão havia sido submetida a laringectomia parcial.

No estudo de Megwalu e Sikora envolvendo um grande número de pacientes, tanto os pacientes T4N0 como T3N0 tiveram melhores resultados de sobrevivência

geral e sobrevivência específica da doença quando realizado o tratamento primário com cirurgia⁹.

Dentre 137 pacientes com tumores em estágio III tratados com LT, QRt ou Rt, a cirurgia e a QRt tiveram resultados semelhantes de sobrevivência. Todavia, ao analisar os resultados conforme a época em que ocorreram, o período com piores resultados com relação à sobrevivência (entre 2003 e 2006) foi o período em que mais foram utilizados tratamentos não-cirúrgicos¹⁰⁴.

Em estudo com pacientes apresentando tumores de laringe e hipofaringe tratados com QRt, estadiamento T>2 teve um impacto significativo na sobrevivência, assim como a presença de paralisia de laringe¹³². Assim, o estadiamento T3 pode ter um impacto negativo na sobrevivência dos pacientes, fazendo com que os resultados do tratamento não-cirúrgico não sejam tão bons quanto o esperado.

Algo que sempre deve ser tomado em conta é a forma com que os estudos são realizados, a maneira como foram distribuídos os pacientes entre os diferentes tratamentos. Um estudo em que não houve diferença significativa entre a cirurgia e o tratamento não-cirúrgico apresentava a maioria dos pacientes T4 no grupo submetido a LT e a maioria dos pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico tinham estadiamento T3⁸³. Em outro estudo que descreve a laringectomia não associada a maior sobrevivência, concluiu-se que não se pode chegar com certeza a essa conclusão devido à falta de seleção adequada devido à falta de randomização⁷⁸.

Apesar de índices de sobrevivência semelhantes entre pacientes submetidos à cirurgia ou QRt, quando utilizados somente os pacientes cirúrgicos que realizaram tratamento adjuvante, o grupo submetido à cirurgia como tratamento primário teve um índice de sobrevivência significativamente superior⁹⁸. Foi demonstrado que, em

pacientes T4, a utilização de Rt adjuvante estava associada a melhores índices de sobrevivência¹¹². Isso demonstra que a falta de uniformização dos grupos submetidos ao tratamento com LT pode trazer resultados diferentes e, conseqüentemente, menos confiáveis.

Falta também uma maior homogeneidade nos estudos com relação aos grupos de pacientes tratados de maneira não-cirúrgica. Muitos estudos não consideram a dose da Rt, não excluem pacientes que não receberam uma dose curativa ou consideram uma dose baixa como curativa. Assim, muitas vezes, são incluídos pacientes que não receberam uma dose curativa de Rt, além de muitas vezes não terem recebido Qt associada^{8,9,85,97,102,133}.

Foi demonstrado que apenas 24% dos pacientes selecionados para o tratamento com QRt completaram todo o tratamento. Enquanto os índices de sobrevivência geral e específica da doença não tiveram significado estatístico entre LT e QRt completa, a LT teve melhores resultados de maneira significativa se comparada com os pacientes que iniciaram QRt, tendo completado ou não o tratamento⁹⁹.

Essa falta de uniformidade nos diversos estudos reflete-se na falta de maior homogeneidade encontrada na metanálise. Enquanto os diversos estudos não utilizarem critérios mais uniformes, dificilmente será difícil conseguir realizar uma revisão realmente homogênea.

Estudo prospectivo de Forastiere *et al.* demonstrou que a QRt concomitante era superior à Qt de indução seguida de Rt e à Rt exclusiva em relação à preservação de laringe e ao controle locorregional. Nesse estudo, os índices de sobrevivência foram semelhantes entre os três grupos⁴. Posteriormente, os resultados de longo prazo desta mesma população apresentaram resultados

semelhantes após 10 anos⁷⁴. Outro estudo demonstrou a maior sobrevivência livre de laringectomia quando realizada QRt ao invés de somente Rt¹¹².

Entretanto, metanálise envolvendo estudos comparando diferentes modalidades e esquemas de tratamento não-cirúrgico em pacientes com carcinoma espinocelular avançado em cabeça e pescoço demonstrou que a Rt combinada com Qt resulta em uma grande vantagem na sobrevivência em relação à Rt exclusiva, independente do fracionamento e esquema de Rt⁷⁵. Outra metanálise chegou à conclusão de que não há um tratamento padrão para a preservação não-cirúrgica e que tanto Qt de indução quanto QRt concomitantes podem ser utilizadas para o tratamento sem alterar a sobrevivência e podendo realizar a preservação do órgão¹³⁴. O mesmo foi demonstrado por Lefebvre *et al.* Em estudo prospectivo e randomizado comparando QRt concomitante e Qt de indução seguida de Rt, os pacientes de ambos os grupos tiveram preservação da laringe e sobrevivência semelhantes¹³⁵. De qualquer maneira, o tratamento não cirúrgico sem a realização de Qt pode estar relacionado uma pior sobrevivência geral¹²⁷. Além disso, a associação de quimio e radioterapia está associada a uma melhor sobrevivência livre de laringectomia do que quando realizada Rt exclusiva¹¹². Foi postulado inclusive que, em casos T3 tratados de maneira não-cirúrgica, a Rt exclusiva não é uma opção adequada¹³⁶.

Tendo em vista esses resultados dos tratamentos não-cirúrgicos nos diversos estudos analisados, quando havia grupos diferentes de tratamento não-cirúrgico, optou-se por utilizar o grupo de pacientes submetidos ao tratamento combinado ao invés do grupo submetido à Rt exclusiva. Quando havia só um grupo submetido ao tratamento não-operatório, este grupo foi utilizado.

Em contrapartida ao exposto acima, uma metanálise demonstrou que, dentre os tratamentos não-cirúrgicos para pacientes com carcinoma de laringe avançado, a Rt foi o tratamento com melhor índice de sobrevivência geral e sobrevivência livre de doença. Segundo os autores, a combinação de Qt e Rt poderia estar associada a uma maior toxicidade, aumentando a mortalidade não relacionada diretamente com a doença¹³⁷. Isso explica o porquê de haver relação de melhor sobrevivência específica da doença no grupo não-cirúrgico quando excluídos os pacientes com tumores T2, enquanto o grupo cirúrgico apresentar melhores índices de sobrevivência específica de doença quando incluídos tumores localmente menos avançados. Incluindo pacientes que não receberam Qt no tratamento (caso de tumores menos avançados), a menor toxicidade pode levar a menor mortalidade por causas que não sejam o tumor, levando a uma porcentagem maior de mortes devido ao câncer e, conseqüentemente, uma pior sobrevivência específica da doença.

Em editorial recente, foi descrito como o uso dos *effect sizes* e dos Intervalos de Confiança leva a melhores interpretações dos resultados dos estudos. Assim, pode ser usada a informação de maneira que os resultados dos estudos podem ser melhor comparados e seus efeitos clínicos podem ser compatíveis. Ainda segundo a publicação, esses aspectos vistos nos resultados são necessários para o pensamento metanalítico, para o melhor acúmulo de conhecimento de múltiplos estudos¹³⁸. Assim, neste estudo, foram utilizados os *Hazard Ratios* com os Intervalos de Confiança na metanálise. Dessa forma, é possível ter uma melhor comparação dos índices de sobrevivência entre os diferentes tratamentos, conseguindo obter-se resultados mais confiáveis.

Autores que defendem o uso de tratamentos não-cirúrgicos para a preservação de órgão tomam como base a sobrevivência dos pacientes. Grande

parte dos índices de sobrevivência e controle da doença com esses tratamentos acontece porque a cirurgia de resgate, muitas vezes, é efetiva e está associada a bons índices de sobrevivência, sendo que os pacientes com câncer recidivado de laringe são os melhores candidatos ao resgate dentro dos tumores recidivados em cabeça e pescoço¹³⁹. Foi demonstrado que, em média, 20% dos pacientes submetidos à (Q)Rt foram submetidos à laringectomias de resgate. Isso mostra a importância da cirurgia de resgate na sobrevivência desses pacientes, além do número de recidivas que acomete esse grupo de pacientes.

Do ponto de vista do índice de recorrência, a LT apresentou melhores resultados, mostrando que há um melhor controle da doença com este tipo de tratamento.

Não obtivemos estudos para poder realizar uma metanálise para comparar o controle locorregional. No entanto, verificando na literatura, podemos verificar que a cirurgia tem vantagem sobre a QRT^{83,85,107,118,127,128}.

Em pacientes com tumores em estágio T3 e T4, a cirurgia teve impacto no controle locorregional, sem afetar significativamente a sobrevivência geral¹²⁸. Já para tumores avançados em supraglote, o tratamento não-cirúrgico teve grande associação com qualquer forma de recidiva, ficando ainda mais evidente em pacientes com estadiamento T4a¹²⁷.

Estudo realizado em 2012, no Canadá, mostrou um controle locorregional superior da LT em comparação com a QRt e a Rt, tanto em pacientes T3 como T4, não havendo diferença estatística entre QRt e Rt. Nesse estudo, a sobrevivência livre de doença foi superior quando utilizada a cirurgia como opção de tratamento primário⁸⁸.

Outro estudo envolvendo pacientes T3 e T4 obteve índices de controle locorregional de 75% para a cirurgia e 66% para a QRt, contudo, sem significado estatístico¹⁴⁰.

Esse melhor controle locorregional reflete-se nos menores índices de recorrência observados nos pacientes submetidos à LT, como ficou demonstrado nesta metanálise. Como já mencionado, grande parte da sobrevivência dos pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico depende do sucesso das cirurgias de resgate¹³⁹.

Em pacientes com tumores em estágio III, o maior índice de recorrência local foi quando realizado o tratamento com Rt exclusiva (46,6%), com o melhor resultado quando realizada LT (6,1%), enquanto 11,2% dos pacientes tratados com QRt tiveram recidiva local¹⁰⁴. O tratamento não-cirúrgico para preservação de órgão apresenta melhor controle local quando realizada Qt em associação com a Rt⁷².

Em um estudo comparando LT e Rt em pacientes não aptos a serem submetidos a uma cirurgia parcial, houve um número significativo maior de recidivas locais e linfonodais no grupo submetido à Rt. Além disso, a sobrevivência livre de doença foi significativamente melhor no grupo tratado com cirurgia¹⁴¹. Outro estudo encontrou maior índice de recidivas locais no grupo da Rt, enquanto o grupo da LT teve maior índice de recidivas regionais¹⁰⁶.

Em pacientes com tumores com estadiamento T4a com invasão de cartilagem tireóidea, os pacientes submetidos à LT tiveram um controle local significativamente melhor. Apesar da alta resposta inicial ao tratamento com QRt, os pacientes submetidos a este tipo de tratamento tiveram um alto índice de recidiva local dentro de um ano após o tratamento inicial¹¹³.

O controle locorregional poderia estar associado a melhores índices de sobrevivência. Foi demonstrado que a recidiva tumoral é um dos principais fatores de mortalidade em pacientes que trataram carcinomas de tireoide com QRt. Neste estudo, o diagnóstico de recidiva foi realizado após 18 meses do final do tratamento¹⁴², ou seja, todos os estudos comparando índices de sobrevivência com menos de três anos devem ser vistos com cuidado, já que a maioria das recidivas (e, com isso, muitos óbitos) não terão ocorrido nesse período.

Em virtude dos melhores resultados de sobrevivência geral, livre de doença e controle locorregional, foi postulado que os consensos favorecendo o tratamento com preservação de órgão deveriam ser revistos⁸⁸.

Recentemente, foram publicadas algumas revisões sistemáticas e metanálises comparando o tratamento cirúrgico com o não-cirúrgico em pacientes com carcinoma de laringe avançado^{136,143-6}.

No primeiro estudo, foram analisados 16 estudos com um total de 8308 pacientes, mas conseguindo analisar um número bem menor na metanálise. Não foi verificada uma tendência geral em favor da LT quanto a sobrevivência ou controle locorregional, somente quando analisados somente pacientes com estadiamento T4, quando a LT mostrou ser superior¹⁴³.

Outro estudo, realizado por Riga *et al.*, mostrou uma revisão sistemática envolvendo somente pacientes com estadiamento local T3. Nesta revisão, não se chegou a uma conclusão sobre qual o melhor tratamento entre a LT e a QRt, concluindo-se que seriam necessários novos estudos para poder chegar a um melhor entendimento sobre qual o melhor tratamento nesses casos¹⁴⁴.

Também foi realizada uma revisão sistemática sobre a qualidade de vida após o tratamento do carcinoma de laringe avançado. Neste estudo, envolvendo a análise

de cinco artigos, não se chegou à conclusão de qual melhor tratamento com relação a esse tema. Segundo os autores, os resultados dos artigos analisados eram contraditórios, alguns favorecendo a LT e outros favorecendo a QRt, mas sem significado estatístico em ambas as situações. Assim, concluíram não haver diferença entre os tipos de tratamento com relação à qualidade de vida¹⁴⁵.

Outra revisão sistemática com metanálise foi publicada em 2018. Neste trabalho, foi demonstrada uma vantagem da LT somente em pacientes T4. Os pacientes T3 não tiveram uma pior sobrevivência quando tratados com tratamento para preservação de órgão¹⁴⁶. Muitos artigos utilizados nessa metanálise não foram utilizados em nosso estudo, por não conter dados suficientes para que pudessem ser usados em nossa metanálise. Dentre os artigos citados, esse foi o único utilizando o *Hazard Ratio* e os intervalos de confiança na metanálise.

Metanálise realizada estudando o tratamento de pacientes com estágio T3, incluindo LT, QRt, Rt e laringectomia parcial, chegou à conclusão de que as estratégias para preservação de órgão, cirúrgicas e não-cirúrgicas, possuem resultados de sobrevivência semelhantes à LT¹³⁶.

Artigo recente de revisão chegou à conclusão de que, em pacientes com estágio T3 e T4, nenhum tratamento tem melhor sobrevivência geral do que a cirurgia. Então, a preservação da laringe por meio de tratamento não-cirúrgico deve ser realizada em casos selecionados e de acordo com o objetivo do tratamento (sobrevivência, qualidade de vida, morbidade). Há a necessidade de novos tratamentos que consigam preservar o órgão sem comprometer a cura da doença¹¹.

A preservação de órgão sempre foi vista como superior com relação à qualidade de vida. Contudo, estudos mais recentes tiveram conclusões diferentes. Apesar de afetar a qualidade de vida de maneiras diferentes, a LT e a QRt podem

apresentar resultados de qualidade de vida semelhantes. Isso pode ocorrer devido à evolução nas técnicas de reabilitação, principalmente na aquisição de voz não-laríngea^{147,148} e pela agressividade do tratamento com QRt, levando a um índice grande de disfunção esofagiana e laríngea¹²⁹.

Ao analisar o estudo do *Veterans Affairs* apesar do índice de preservação de laringe de 64%, o percentual de pacientes do grupo para preservação de órgão com função preservada foi menor que 40%⁶¹. Outro estudo, realizado no Texas, teve um índice de sobrevivência com laringe funcional em cinco anos de 59% em pacientes com tumores T3 tratados com Rt ou QRt. Dos pacientes tratados com QRt e vivos, 20% apresentava traqueostomia, enquanto 22% apresentavam aspiração e 15% necessitava de sonda para alimentação¹⁰⁷.

Quando avaliados os índices de preservação de órgão após tratamento com QRt de acordo com cada estadiamento, pacientes em estágio T2 tiveram um índice de preservação de órgão de 86%, enquanto os casos T3 e T4a tiveram 43% e 17%, respectivamente⁸¹.

De maneira geral, incluindo todos os estadiamentos, o tratamento com QRt está associado a 30,4% de traqueostomia e 5% de dependência de sonda de alimentação. Nesse tipo de paciente, 79,1% permanecem com laringe funcional¹⁴⁹. É importante notar que, nesse estudo, estão incluídos pacientes desde estágio I até o IV, havendo uma tendência a melhores resultados do que quando utilizados somente pacientes com tumores avançados.

Nos diversos estudos analisados, o índice de preservação de órgão teve grande variação, entre 30% e 80%^{82,83,85,88,101,106,108,109,111,113,116,117,150}. Isso ocorre, provavelmente, devido à grande heterogeneidade dos diversos estudos. Estratificando os grupos pelo estadiamento local, os piores índices foram vistos

quando estudados pacientes com tumores localmente avançados (T4) e tratados com Rt exclusiva (3%)⁸⁸. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes com tumores localmente menos avançados (T2 e T3) e tratados com tratamento combinado^{82,106}.

Ao comparar a QRt com a laringectomia parcial horizontal supracricóidea com cricoioidopexia em pacientes com carcinoma de laringe em estádios III e IV, o índice de preservação de laringe no grupo submetido a cirurgia foi de 76,7%, enquanto a QRt obteve 45% de preservação do órgão. Dos pacientes tratados de maneira não-cirúrgica e que preservaram sua laringe, nenhum deles necessitou de traqueostomia ou apresentava disfagia severa em longo prazo⁸¹.

Em 2012, foi criada uma escala para tentar prever os pacientes que teriam melhores chances de preservação de laringe. Segundo esta escala, cada ponto – estágio T4, albumina <4g/dL, etilista severo (>6 doses/dia), índice de Karnofsky<80% - faz diminuir as chances de conseguir a preservação. O índice de preservação de laringe seria de 65% quando não há pontos e 6% quando há 3 ou 4 pontos. Isso poderia ajudar a selecionar melhor os pacientes que realmente poderiam beneficiar-se do tratamento não-cirúrgico¹⁵¹. Foram demonstrados índices de preservação de laringe chegando a 79%, incluindo casos T4 selecionados¹²⁹ e 88,5%, em estudo com casos T3¹¹⁷.

É difícil realizar uma comparação de complicações entre dois tratamentos diferentes. Como os tratamentos agem de forma diferente, as complicações ocorrem de maneira diferente. Dentre as diferentes complicações que podem ocorrer estão: mucosite, xerostomia, disfagia, pneumonia, sepse e fístulas¹⁰⁰. Assim, neste estudo não se chegou a uma relação entre os tratamentos e a ocorrência de complicações.

Em nosso estudo, apesar de não haver uma relação significativa do tipo de tratamento com complicações em geral, os pacientes submetidos ao tratamento não-cirúrgico apresentaram mais disfagia tardia, além de necessitarem de sonda para alimentação, quando excluídos os pacientes com tumores T2. Não podemos afirmar, por esses dados, que a qualidade de vida seja melhor nos casos tratados de maneira não cirúrgica.

Ao avaliar os impactos dos diferentes tratamentos na qualidade de vida de pacientes com câncer de cabeça e pescoço, a sonda para alimentação é o preditor mais forte de resultados ruins. Traqueostomia é um fator moderado, enquanto LT é uma das variáveis clínicas mais fracas para predizer resultados ruins de qualidade de vida¹⁴⁷.

De maneira similar, ao avaliar pacientes tratados com tumores T4 de laringe, dentre os fatores de piora para o convívio social (função social), a LT foi de menor magnitude do que nos pacientes não operados dependentes de sonda ou traqueostomia. Além disso, a laringectomia teve menos piora nos resultados de voz, comparando com pacientes não operados dependentes de sonda ou traqueostomia¹⁵².

Ao avaliar subjetivamente a voz, habilidade de comunicação e deglutição, a LT e a QRt tiveram resultados semelhantes com relação a voz e capacidade de comunicação, perdendo para a cirurgia parcial da laringe. Quando avaliada a deglutição, o tratamento não-cirúrgico de preservação de órgão teve resultados piores comparados aos outros tratamentos, com um número maior de disfagia e necessidade de uso de sonda e gastrostomia para alimentação¹⁵³.

Em pacientes com tumores T4, apesar de poder não haver diferença na sobrevivência, o tratamento com QRt traz resultados funcionais desapontadores.

Nesses casos, a sobrevivência livre de disfunção de laringe e esôfago é muito baixa, especialmente em pacientes com função laríngea ruim pré-tratamento¹⁵². Isso pode explicar os resultados de dependência de sonda para alimentação encontrados neste estudo. Ao utilizarmos somente estudos com pacientes com tumores T3 e T4 (excluindo T2) o tratamento não-cirúrgico foi relacionado a maior dependência de sondas para alimentação. Ao retirar os casos menos avançados, acabaram sendo utilizados os casos com pior função pré-tratamento.

Quando avaliada a parte funcional após o tratamento de pacientes tratados com tumores em estágio III, pacientes pós-LT apresentam uma tendência menor a necessitar de alimentação enteral (3,2% da LT, 16,6% da QRt e 11,2% da Rt). Já quanto à voz, dos pacientes vivos e sem doença após 6 meses do tratamento tratados de maneira não-cirúrgica, 64,9% tinham uma voz normal e 25% tinham uma voz “funcional”, enquanto 83% dos pacientes tratados com LT possuíam uma voz “funcional”¹⁰⁴.

Vale mencionar que o principal fator para a melhora da função vocal pós-LT foi o desenvolvimento das próteses traqueoesofágicas. Porém, essas próteses também apresentam suas complicações, tais como: obstrução da prótese e vazamento de saliva, além do fato de que elas devem ser trocadas periodicamente^{154,155}.

Durante o tratamento de tumores em estádios III e IV, 57% dos pacientes tratados com QRt necessitavam de sonda para alimentação. Após um ano, esse número caiu para 14%, enquanto 7% dos pacientes submetidos a LT necessitavam de sonda após esse período. Nesse mesmo período de um ano, 19% dos pacientes submetidos à QRt estavam com traqueostomia¹⁰⁰.

Em pacientes T4, o tratamento com QRt foi associado a mais complicações do que os tratamentos com Rt exclusiva e LT, principalmente com relação ao uso de sondas para alimentação¹¹².

Em estudo envolvendo tumores mais avançados, pacientes tratados com Rt tiveram mais mucosite severa e disfagia, enquanto os pacientes tratados com LT tiveram mais edema cervical¹⁴¹. Dos pacientes com tumores avançados e tratados com QRt completando o curso do tratamento, 71,5% apresentaram disfagia, 39,4% tiveram uma gastrostomia realizada, 10,9% tiveram xerostomia, 16,1% tiveram mucosite e 27% apresentaram febre neutropênica⁹⁹.

No tratamento dos pacientes com câncer de laringe em geral, a presença de disfagia antes do tratamento, o tratamento com QRt e a cirurgia de resgate podem ser considerados como preditores de alto risco para disfagia em longo prazo, perda de peso, uso de gastrostomia e dependência de gastrostomia¹⁵⁶. Em pacientes com carcinoma de cabeça e pescoço, a disfagia severa pode estar associada a maior mortalidade, sendo a disfagia mais severa (com estado em que não há ingesta via oral) um forte preditor de mortalidade independente nesses casos¹⁵⁷. Assim, a própria condição funcional poderia ser considerada como um fator para explicar uma pior sobrevivência associada a tratamentos não-cirúrgicos.

Com relação aos custos do tratamento, foi demonstrado que, para o tratamento de casos de câncer avançado de laringe nos Estados Unidos, a LT seguida de Rt custa, em média, US\$3,000.00 a menos que o tratamento não-cirúrgico para preservação de órgão. Assim, os custos do tratamento poderiam entrar em consideração quando for tomada a decisão de qual tratamento será realizado nesses casos¹⁵⁸. A aderência do hospital aos consensos estabelecidos,

associado ao volume de atendimento de pacientes idosos com câncer de laringe, melhora os resultados do tratamento e diminui os custos do mesmo¹⁵⁹.

Outro fator que se leva pouco em consideração nos diversos estudos é a opinião do paciente. Ao analisar a opinião das pessoas a respeito de sua opinião na escolha do tratamento, verificou-se que a preservação da laringe não é o objetivo principal para todas as pessoas. A chance de cura que leva a pessoa a escolher o tratamento é variável e a informação correta dos riscos funcionais da QRT tem um impacto na decisão do tratamento^{160,161}. Assim, dependendo da vantagem que determinado tratamento tem na sobrevivência, o paciente pode ter uma preferência por este tratamento, independente de haver preservação do órgão ou não¹⁶⁰⁻². Somente 2,7% dos pacientes acabam escolhendo um tratamento não-cirúrgico quando não recomendado com base na provável sobrevivência⁵. Quando há uma diferença na sobrevivência, a preservação da laringe pode não ser a prioridade para todos os pacientes¹⁶². A vantagem necessária do ponto de vista de sobrevivência necessário para fazer com que a pessoa escolha o tratamento de preservação de órgão ou não varia bastante entre as pessoas¹⁶³. Isso faz com que o tratamento deva ser individualizado para cada caso¹⁶².

Independente dos fatores já expostos, a escolha do tratamento a ser realizado nos casos de carcinoma de laringe avançado é umas das mais difíceis¹⁶⁴. O principal objetivo do tratamento do câncer deve ser a cura e sobrevivência do paciente. O tratamento e as mudanças de conduta devem, antes de tudo, levar a melhores resultados e a melhorar os índices de sobrevivência.

O tratamento do carcinoma avançado de laringe é mais complexo do que os estudos sugerem. O estadiamento do tumor não deveria ser o único fator na hora de definir o tratamento, mas vários fatores devem ser levados em conta. Função da

laringe, volume tumoral, idade e a preferência do paciente devem ser levados em conta na tomada da decisão¹⁶⁵.

O objetivo do tratamento não-cirúrgico para preservação de órgão é uma melhor função e qualidade de vida aos pacientes com carcinoma de laringe avançado¹⁰⁰. Isso é possível em casos selecionados, principalmente em casos menos avançados (T3) e pacientes em condições de receber o tratamento completo. Uma questão importante é que faltam melhores critérios para selecionar quais seriam os pacientes que realmente iriam se beneficiar do tratamento não-cirúrgico nesses casos⁹⁸.

De maneira geral, o tratamento não-cirúrgico deveria ser tentado em casos selecionados¹²⁹, idealmente, nos pacientes em que não é possível ser realizada uma laringectomia parcial e em que a não realização desse tipo de tratamento não possa comprometer a sobrevivência, ou seja, casos de tumores em estágio T3 e que não sejam muito infiltrativos⁷⁹. É importante frisar que os índices de sobrevivência nesse grupo de pacientes são comparáveis entre os dois tratamentos graças à LT de resgate bem-sucedida após a falha do tratamento não-cirúrgico^{79,167,167}. Infelizmente, em grande parte das vezes em que há falha do tratamento cirúrgico, as intervenções terapêuticas não são bem-sucedidas devido à maior agressividade do tumor e à dificuldade no diagnóstico da recidiva¹⁴².

Há grandes limitações quando se comparam diferentes métodos de tratamento utilizando dados retrospectivos, sendo que estudos randomizados são o padrão-ouro para detectar diferenças nos desfechos, ao mesmo tempo que os vieses são minimizados. O estudo do VA⁶¹ é praticamente o único estudo prospectivo e randomizado incluindo um grupo cirúrgico e é muito pouco provável que seja realizado algum estudo no futuro com essas características, tendo em vista

questões éticas e da preferência de pacientes e médicos¹²². Assim, este estudo de revisão com metanálise possui uma série de fatores que possam levar a resultados não muito sólidos: primeiro, a falta de estudos prospectivos e randomizados comparando as opções de tratamento nos casos de câncer avançado de laringe; segundo, a falta de padrão na realização dos estudos, principalmente por não se tratarem de estudos prospectivos e por não haver um real consenso sobre como deve ser realizado o tratamento; e, por último, a falta de dados contida em vários trabalhos pesquisados, reduzindo muito o número de estudos que puderam ser incluídos na análise. Mesmo assim, pode-se confirmar que, de maneira geral e em pacientes com tumores mais avançados localmente, o tratamento não-cirúrgico está relacionado a maior risco de mortalidade. Não se pode chegar à mesma conclusão em relação aos pacientes com tumores T3 quando estudados isoladamente. Todavia, do ponto de vista de recorrência e funcional, a LT possui melhores resultados quando comparada ao tratamento não-cirúrgico de preservação de órgão.

7 CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Ao serem analisados como um todo, os pacientes com carcinoma avançado de laringe apresentam melhores resultados de sobrevivência com o tratamento cirúrgico. Ao estratificar pelo estadiamento local, enquanto pacientes com estadiamento T4 apresentam menos risco de mortalidade com a LT, não há uma diferença entre os diferentes tratamentos nos pacientes com tumores T3.

Apesar de não haver uma relação com a ocorrência de complicações, do ponto de vista funcional, a cirurgia está relacionada a menor chance de disfagia tardia e dependência de sonda para alimentação. Além disso, o tratamento não-cirúrgico pode estar relacionado a necessidade de cirurgias de resgate e/ou necessidade de traqueostomia.

Assim, os pacientes com tumores T4 devem ter a LT como tratamento de escolha. Nos pacientes com tumores T3, pode-se optar entre as duas formas de tratamento, sem maior risco de mortalidade e, conseqüentemente, com índices de sobrevivência semelhantes. Entretanto se deve estar ciente de que há grandes chances de apresentar recidiva e, conseqüentemente, haver necessidade de uma laringectomia de resgate. Além disso, no aspecto funcional, há maior probabilidade de disfagia e de haver dependência de sonda para a alimentação. Assim, é importante salientar que nem sempre a preservação da laringe significa a real preservação de um órgão funcionante.

7 REFERÊNCIAS

7. REFERÊNCIAS

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:9-29.
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas de incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2018. Available from URL: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018>.
3. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Staging Manual.* Chicago: Springer. 2018
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W., et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091–2098.
5. Parhar HS, Anderson DW, Janjua AS, Durham JS, Prisman E. Patient choice of nonsurgical treatment contributes to disparities in head and neck squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Feb (Epub ahead of print)
6. Gillison ML, Forastiere AA. Larynx preservation in head and neck cancers. A discussion of the National Comprehensive Cancer Network practice guidelines. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:699–718.
7. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper, JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006; 116:1–13
8. Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li J, Cohen RB, Ahn PH, et al. Total Laryngectomy Versus Larynx Preservation for T4a Larynx Cancer: Patterns of Care and Survival Outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(3):594-601.
9. Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(9):855-60.
10. Karlsson TR, Al-Azzawe M, Aziz L, Finizia C. Survival outcome depending on different treatment strategies in advanced stages III and IV laryngeal cancers: an audit of data from two European centers. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271(3):547-54.
11. Yamazaki H, Suzuki G, Nakamura S, Hirano S, Yoshida K, Konishi K, et al. Radiotherapy for locally advanced resectable T3–T4 laryngeal cancer—does laryngeal preservation strategy compromise survival?. *J Radiat Res.* 2017; 59(1):77-90.
12. Holinger PH. Panel discussion: the historical development of laryngectomy. V. A century of progress of laryngectomies in the northern hemisphere. *Laryngoscope.* 1975; 85(2):322-332.
13. Seymour WW. VI. Report of a Case of Total Laryngectomy for Carcinoma. *Ann Surg.* 1876; 26(5):637-640.
14. Keen WW. I. The Technique of Laryngectomy. *Ann Surg.* 1899; 30(1):1-14.
15. White S. A case of total laryngectomy for recurrent epithelioma of the larynx. *Br Med J.* 1906; 14(2):70-1.
16. Bogart AH. IV. Total Laryngectomy for Carcinoma: Report of a Recent Successful Case. *Ann Surg.* 1906; 44(2):193-196.
17. Brewer GE. II. The Operative Treatment of Cancer of the Larynx. *Ann Surg.* 1909; 50(5):820-836.
18. Keevil GM. The roentgen rays. *British Medical Journal.* 1896; 1(1833):433-434.
19. Ferguson G B. Recurrent Carcinoma Treated By The Roentgen Rays. *Br Med J.* 1902; 1(2144):265-266.

20. Morton R. Treatment by roentgen and radium rays. *Br Med J.* 1094; 1(2260):941-944.
21. Rieber F. THE PHYSICAL BASIS OF DEEP ROENTGEN THERAPY. *Cal State J Med.* 1922; 20(10):350-353.
22. Soiland A. THE EVOLUTION OF ROENTGEN THERAPY IN HIGHER VOLTAGES. *Cal West Med.* 1924; 22(4):148-150.
23. Symonds CJ. Total laryngectomy: Indications for and results of the operation. *J Laryngol Otol.* 1920; 35(9):257-263.
24. Guthrie D. Patient who underwent Total Laryngectomy Two Years ago and has since acquired a Useful Voice. *Proc R Soc Med.* 1926;19(Laryngol_Sect):65-66.
25. del Regato JA. Henri Coutard, MD: 1876–1950. *Radiology.* 1950; 54(5):758-9.
26. Webster JD. The protracted-fractional X-ray method (Coutard) in the Treatment of Cancer of the Larynx. *Proc R Soc Med.* 1934; 27(7):901-24.
27. Garland LH. Carcinoma of the Larynx: Observations on Cases Treated by Protracted (Coutard) Roentgen Therapy. *Cal West Med.* 1934; 41(5), 289-296.
28. Pentecost RS. The Treatment of Cancer of the Larynx and Hypopharynx. *Can Med Assoc J.* 1935; 33(4):411-415.
29. Coutard H. The results and methods of treatment of cancer by radiation. *Ann Surg.* 1937; 106(4):584-598.
30. Martin H. Historical notes. In: *Surgey of Head and Neck Tumors.* New York: Harper & Brothers, 1957. p. 9.
31. McCart H. Surgical treatment of cancer of the larynx. *Can Med Assoc J.* 1946; 55(4):365-368.
32. McCart H. Results of surgical treatment of cancer of the larynx. *Can Med Assoc J.* 1952; 67(6):630-632.
33. Cunning DS. Choice of Treatment in Cancer of the Larynx Year 1949. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1950; 59(2):467-473.
34. Orton HB. Treatment of extensive carcinoma of the larynx. *Laryngoscope.* 1951; 61(6):496-510.
35. Low-Beer BVA. Radiation therapy of cancer of the larynx. *Laryngoscope.* 1950; 60(7):696-717.
36. Lindsay JR, Ironside WMS. Carcinoma of the larynx, classification and results of treatment. *Laryngoscope.* 1955; 65(12):1117-1128.
37. Wang CC, O'Donnell AR. Cancer of the larynx: Five-year results, with emphasis on radiotherapy. *N Engl J Med.* 1955; 252(18):743-747.
38. Lederman M. Some Problems in the Radiation Treatment of Cancer of the Larynx. *Ann R Coll Surg Engl.* 1952; 11(1): 47-61.
39. Rubenstein CL. CANCER OF THE LARYNX—The Advantages of More Conservative Treatment. *Calif Med.* 1956; 84(1):18-19.
40. Norris CM. Causes of Failure in Surgical Treatment of Malignant Tumors of the Larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1950; 68(2):487-508.
41. Mill WA. Cancer of the Larynx: Laryngectomy after Radiotherapy. *Proc R Soc Med.* 1956; 49(2):73-84.
42. Lederman M. Place of radiotherapy in treatment of cancer of the larynx. *Br Med J.* 1961; 1(5240):1639-1646.
43. Bryce D. Carcinoma of the larynx: Results of therapy. *Can Med Assoc J.* 1964; 90(13):757-761.
44. Siirala U, Paavolainen M. The problem of advanced supraglottic carcinoma. *Laryngoscope.* 1975; 85(10):1633-1642.

45. Desanto LW, Lillie JC, Devine KD. Surgical salvage after radiation for laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 1976; 86(5):649-657.
46. Goepfert H, Jesse, RH, Fletcher GH, Hamberger A. Optimal treatment for the technically resectable squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Laryngoscope*. 1975; 85(1):14-32.
47. Skolnik EM, M L, Yee KF, Wheatley MA. Radiation failures in cancer of the larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1975; 84(6):804-811.
48. Priestman TJ. Results in fifty cases of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated by intravenous chemotherapy. *Br J Cancer*. 1973; 27(5):400-405.
49. Knowlton AH, Percarpio B, Bobrow S, Fischer JJ. Methotrexate and radiation therapy in the treatment of advanced head and neck tumors. *Radiology*. 1975; 116(3):709-712.
50. Kaplan MJ, Johns ME, Clark DA, Cantrell RW. Glottic carcinoma the roles of surgery and irradiation. *Cancer*. 1984; 53(12):2641-2648.
51. Razack MS, Maipang T, Sako K, Bakamjian V, Shedd DP. Management of advanced glottic carcinomas. *Am J Surg*. 1989; 158(4):318-320.
52. Harwood AR, Hawkins NV, Beale FA, Rider WD, Bryce DP. Management of advanced glottic cancer a 10 year review of the Toronto experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1979; 5(6):899-904.
53. Harwood AR, Rawlinson E. The quality of life of patients following treatment for laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983; 9(3):335-338.
54. Karim ABMF, Kralendonk JH, Njo KH, Tierre AH, Hasman A. Radiation therapy for advanced (T3T4N0-N3M0) laryngeal carcinoma: The need for a change of strategy: A radiotherapeutic viewpoint. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987; 13(11):1625-1633.
55. Hendrickson FR. Radiation therapy treatment of larynx cancers. *Cancer*. 1985; 55(S9):2058-2061.
56. Croll GA, Gerritsen GJ, Tiwari R M, Snow GB. Primary radiotherapy with surgery in reserve for advanced laryngeal carcinoma. Results and complications. *Eur J Surg Oncol*. 1989; 15(4):350-356.
57. Jacobs MC, Eisenberger M, Oh MC, Sinibaldi V, Gray W, Elias G, Salazar OM. Carboplatin (CBDCA) and radiotherapy for stage IV carcinoma of the head and neck: a phase I-II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989; 17(2):361-363.
58. Merlano M, Vitale V, Rosso R, Benasso M, Corvò R, Cavallari M, *et al*. Treatment of advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck with alternating chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med*. 1992; 327(16):1115-1121.
59. Karp DD, Vaughan CW, Carter R, Willett B, Heeren T, Calarese P, *et al*. Larynx preservation using induction chemotherapy plus radiation therapy as an alternative to laryngectomy in advanced head and neck cancer. A long-term follow-up report. *Am J Clin Oncol*. 1991; 14(4):273-279.
60. Nikolaou A, Fountzilas G, Kosmidis P, Banis C, Sobolos K, Danilidis J. Laryngeal preservation in cases of advanced laryngeal cancer treated with platinum based induction chemotherapy before local treatment. *J Laryngol Otol*. 1991; 105(11):930-933.
61. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 1991; 324(24):1685-1690.
62. Price LA, Shaw HJ, Hill BT. Larynx preservation after initial non-cisplatin containing combination chemotherapy plus radiotherapy, as opposed to surgical

- intervention with or without radiotherapy in previously untreated advanced head and neck cancer: final analysis after 12 years follow-up. *J Laryngol Otol.* 1993; 107(3):211-216.
63. Shirinian MH, Weber RS, Lippman SM, Dimery IW, Earley CL, Garden AS, *et al.* Laryngeal preservation by induction chemotherapy plus radiotherapy in locally advanced head and neck cancer: the MD Anderson Cancer Center experience. *Head Neck.* 1994; 16(1):39-44.
64. Stoeckli SJ, Pawlik AB, Lipp M, Huber A, Schmid S. Salvage surgery after failure of nonsurgical therapy for carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000; 126(12):1473-1477.
65. Robbins KT, Fontanesi J, Wong FS, Vicario D, Seagren S, Kumar P, *et al.* A novel organ preservation protocol for advanced carcinoma of the larynx and pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996; 122(8):853-857.
66. Nguyen TD, Malissard L, Théobald S, Eschwège F, Panis X, Bachaud IM, *et al.* Advanced carcinoma of the larynx: results of surgery and radiotherapy without induction chemotherapy (1980–1985): a multivariate analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996; 36(5):1013-1018.
67. Levine PA, Brasnu DF, Ruparelia A, Laccourreye O. Management of advanced-stage laryngeal cancer. *Otolaryngol Clin North Am.* 1997; 30(1):101-112.
68. Lima RA, Freitas EQ, Kligerman J, Paiva FP, Dias FL, Barbosa MM, *et al.* Near-total laryngectomy for treatment of advanced laryngeal cancer. *Am J Surg.* 1997; 174(5):490-491.
69. Laccourreye O, Brasnu D, Biacabe B, Hans S, Seckin S, Weinstein G. Neo-adjuvant chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy for advanced endolaryngeal carcinoma classified as T3–T4: 5-year oncologic results. *Head Neck.* 1998; 20(7):595-599.
70. Hinni ML, Salassa JR, Grant DG, Pearson BW, Hayden RE, Martin A, *et al.* Transoral laser microsurgery for advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007; 133(12):1198-1204.
71. Strome SE, Weinman EC. Advanced larynx cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2002; 3(1):11-20.
72. Lefebvre JL, Coche-Dequéant B, Degardin M, Kara A, Mallet Y, Ton Van J. Treatment of laryngeal cancer: the permanent challenge. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004; 4(5):913-920.
73. Dias FL, Lima RA, Kligerman J, Cernea CR. Therapeutic options in advanced laryngeal cancer: an overview. *ORL.* 2005; 67(6):311-318.
74. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, *et al.* Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol.* 2013; 31(7):845-852.
75. Budach W, Hehr T, Budach V, Belka C, Dietz K. A meta-analysis of hyperfractionated and accelerated radiotherapy and combined chemotherapy and radiotherapy regimens in unresected locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *BMC Cancer.* 2006; 6(1):28.
76. Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24(22):3693-3704.

77. Gourin CG, Conger BT, Sheils WC, Bilodeau PA, Coleman TA, Porubsky ES. The effect of treatment on survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Laryngoscope*. 2009; 119(7):1312-1317.
78. Reizenstein JA, Holmberg L, Bergqvist M, Linder A, Ekman S, Löden B, *et al*. Time trends in T3 to T4 laryngeal cancer: A population-based long-term analysis. *Head Neck*. 2014; 36(12):1727-1731.
79. Lefebvre JL. Surgery for laryngopharyngeal SCC in the era of organ preservation. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2009; 2(4):159-162.
80. Hartl DM, Ferlito A, Brasnu DF, Langendijk JA, Rinaldo A, Silver CE, Wolf GT. Evidence-based review of treatment options for patients with glottic cancer. *Head Neck*. 2011; 33(11):1638-1648.
81. Bussu F, Micciché F, Rigante M, Dinapoli N, Parrilla C, Bonomo P, *et al*. (2012). Oncologic outcomes in advanced laryngeal squamous cell carcinomas treated with different modalities in a single institution: a retrospective analysis of 65 cases. *Head Neck*. 2012; 34(4):573-579.
82. Bussu F, Paludetti G, Almadori G, De Virgilio A, Galli J, Micciche F, *et al*. Comparison of total laryngectomy with surgical (cricohyoidopexy) and nonsurgical organ-preservation modalities in advanced laryngeal squamous cell carcinomas: A multicenter retrospective analysis. *Head Neck*. 2013; 35(4):554-561.
83. Timmermans AJ, de Gooijer CJ, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJ, van den Brekel MW. T3-T4 laryngeal cancer in The Netherlands Cancer Institute; 10-year results of the consistent application of an organ-preserving/-sacrificing protocol. *Head Neck*. 2015; 37(10):1495-1503.
84. Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, Kapsreiter M, Zenk J, Velegrakis GA, Iro H. Management of locally advanced laryngeal cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014; 43(1):4.
85. Rosenthal DI, Mohamed AS, Weber RS, Garden AS, Sevak PR, Kies MS, *et al*. Long-term outcomes after surgical or nonsurgical initial therapy for patients with T4 squamous cell carcinoma of the larynx: A 3-decade survey. *Cancer*. 2015; 121(10):1608-1619.
86. Gorphe P, Matias M, Moya-Plana A, Tabarino F, Blanchard P, Tao Y, *et al*. Results and survival of locally advanced AJCC 7th edition T4a laryngeal squamous cell carcinoma treated with primary total laryngectomy and postoperative radiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23(8):2596-2601.
87. Stokes WA, Jones BL, Bhatia S, Oweida AJ, Bowles DW, Raben D, *et al*. A comparison of overall survival for patients with T4 larynx cancer treated with surgical versus organ-preservation approaches: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer*. 2017; 123(4):600-608.
88. Dziegielewski PT, O'connell DA, Klein M, Fung C, Singh P, Mlynarek A, *et al*. Primary total laryngectomy versus organ preservation for T3/T4a laryngeal cancer: a population-based analysis of survival. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012; 41(S1):S56–S64.
89. Calvas OIJ, Ramos DM, Matos LL, Kulcsar MAV, Dedivitis RA, Brandão LG, Cernea CR. Oncological results of surgical treatment versus organ-function preservation in larynx and hypopharynx cancer. *Rev Assoc Med Bras*. 2017; 63(12):1082-1089.
90. Dyckhoff G, Plinkert PK, Ramroth H. A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients. *BMC Cancer*. 2017; 17(1):609.

91. Clarke M, Horton R. Bringing it all together: Lancet-Cochrane collaborate on systematic reviews. *Lancet*. 2001; June 2; 357:1728.
92. Parmar MKB, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med*. 1998; 17:2815-2834.
93. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7:177-188.
94. Armitage P, Berry G, Matthews JNS. Analysing means and proportions. In: *Statistical Methods in Medical Research*. 4th edition. Blackwell Science Ltd., Hoboken, NJ, pp83-146, 2008.
95. Bonnetterre J, Chevallier B, Metz R, Fargeot P, Pujade-Lauraine E, Spielmann M, Tubiana-Hulin M, Paes D, Bons J. (1990) A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncology*. 1990; 8:1063-1069.
96. Nocon CC, Yesensky J, Ajmani GS, Bhayani MK. Failed larynx preservation and survival in patients with advanced larynx cancer. *Am J Otolaryngol*. 2019; 40(4): 542-546.
97. Bates JE, Amdur RJ, Morris CM, Hitchcock KE, Dziegielewski PT, et al. Curative-dose Chemoradiotherapy Versus Total Laryngectomy For Stage T3-T4 Squamous Cell Carcinoma of the Larynx. *Am J Clin Onc*. 2019; 42(6): 527-533.
98. Patel SA, Qureshi MM, Dyer M A, Jalisi S, Grillone G, Truong MT. Comparing surgical and nonsurgical larynx-preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer. *Cancer*. 2019.
99. Lin CC, Fedewa SA, Prickett KK, Higgins KA, Chen AY. Comparative effectiveness of surgical and nonsurgical therapy for advanced laryngeal cancer. *Cancer*. 2016; 122(18):2845-2856.
100. O'Neill CB, O'Neill JP, Atoria CL, Baxi SS, Henman MC, Ganly I, Elkin EB. Treatment Complications and Survival in Advanced Laryngeal Cancer: A Population Based Analysis. *Laryngoscope*. 2014; 124(12):2707–2713.
101. Bryant GP, Poulsen MG, Tripcony L, Dickie GJ. Treatment decisions in T3N0M0 glottic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995; 31(2):285-293.
102. Choi YS, Park SG, Song EK, Cho SH, et al. Comparison of the therapeutic effects of total laryngectomy and a larynx-preservation approach in patients with T4a laryngeal cancer and thyroid cartilage invasion: A multicenter retrospective review. *Head Neck*. 2016; 38(8):1271-1277.
103. Čoček A, Ambruš M, Dohnalová A, Chovanec M, Kubecová M, Licková K. Locally advanced laryngeal cancer: Total laryngectomy or primary non-surgical treatment?. *Oncol Lett*. 2018; 15(5):6701-6708.
104. Connor KL, Pattle S, Kerr GR, Junor E. Treatment, comorbidity and survival in stage III laryngeal cancer. *Head Neck*. 2015; 37(5):698-706.
105. Finizia C, Geterud Å, Holmberg E, Lindström J, Lundgren J, Kuylenstierna R, et al. Advanced laryngeal cancer T3-T4 in Sweden: a retrospective study 1986-1990. Survival and locoregional control related to treatment. *Acta Otolaryngol*. 1996; 116(6):906-912.
106. Foote RL, Foote RT, Brown PD, Garces YI, Okuno SH, Strome SE. Organ preservation for advanced laryngeal carcinoma. *Head & neck*. 2006; 28(8):689-696.
107. Fuller CD, Mohamed AS, Garden AS, Gunn GB, Mulcahy CF, Zafereo M, et al. Long-term outcomes after multidisciplinary management of T3 laryngeal squamous

- cell carcinomas: Improved functional outcomes and survival with modern therapeutic approaches. *Head Neck*. 2016; 38(12):1739-1751.
108. Hsin LJ, Fang TJ, Tsang NM, Chin SC, Yen TC, Li HY, *et al*. Tumor volumetry as a prognostic factor in the management of T4a laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2014; 124(5):1134-1140.
109. Jones AS, Cook JA, Phillips DE, Lluch ES. Treatment of T3 carcinoma of the larynx by surgery or radiotherapy. *Clin Otolaryngol*. 1992; 17(5):433-436.
110. Mulcahy CF, Mohamed AS, Kanwar A, Hutcheson KA, Ghosh A, *et al*. Age-adjusted comorbidity and survival in locally advanced laryngeal cancer. *Head Neck*, 2018; 40(9):2060-2069.
111. Nair SV, Mair M, Sawarkar N, Chakrabarti S. Organ preservation vs primary surgery in the management of T3 laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2018; 275(9):2311-2316.
112. Oh J, Prisman E, Olson R, Berthelet E, Wu J, *et al*. Primary organ preservation vs total laryngectomy for T4a larynx cancer. *Head Neck*. 2019.
113. Patel UA, Howell LK. Local response to chemoradiation in T4 larynx cancer with cartilage invasion. *Laryngoscope*. 2011; 121(1):106-110.
114. Porter MJ, McIvor NP, Morton RP, Hindley AC. Audit in the management of T3 fixed-cord laryngeal cancer. *Am J Otolaryngol*. 1998; 19(6):360-364.
115. Santos CR, Kowalski LP, Santos JC, Magrin J, Sabóia MV, Fogaroli RC, Torloni H. Prognostic factors in supraglottic carcinoma patients treated by surgery or radiotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1998; 107(8):697-702.
116. Simpson D, Robertson AG, Lamont D. A comparison of radiotherapy and surgery as primary treatment in the management of T3 N0 M0 glottic tumours. *J Laryngol Otol*. 1993; 107(10):912-915.
117. Spector JG, Sessions DG, Lenox J, Simpson J. Management of T3N1 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2006; 116(1):106-110.
118. Vengalil S, Giuliani ME, Huang SH, McNiven A, Song Y, Xu W, *et al*. Clinical outcomes in patients with T4 laryngeal cancer treated with primary radiotherapy versus primary laryngectomy. *Head Neck*. 2016; 38(S1): E2035-40.
119. Bhalavat RL, Fakhri AR, Mistry RC, Mahantshetty U. Radical radiation vs surgery plus post-operative radiation in advanced (resectable) supraglottic larynx and pyriform sinus cancers: a prospective randomized study. *Eur J Surg Oncol*. 2003; 29(9):750-756.
120. Hall FT, O'Brien CJ, Clifford AR, McNeil EB, Bron L, Jackson MA. Clinical outcome following total laryngectomy for cancer. *ANZ J Surg*. 2003; 73(5): 300-305.
121. Olsen KD. Reexamining the treatment of advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2010; 32(1):1-7.
122. Britt CJ, Gourin CG. Contemporary management of advanced laryngeal cancer. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2017; 2(5):307-309.
123. LeBlanc BJ, Shi R, Mehta V, Mills G, Ampil F, Nathan CAO. Improvements in survival and disparities for advanced-stage laryngeal cancer. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2015; 141(2):169-173.
124. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom national multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016; 130(S2):S75-S82.
125. Delaere P, Goeleven A, Poorten VV, Hermans R, Hierner R, Vranckx J. Organ preservation surgery for advanced unilateral glottic and subglottic cancer. *Laryngoscope*. 2007; 117(10):1764-1769.

126. Weiss BG, Bertlich M, Canis M, Ihler F. Transoral laser microsurgery or total laryngectomy for recurrent squamous cell carcinoma of the larynx: Retrospective analysis of 199 cases. *Head Neck*. 2017; 39(6):1166-1176.
127. Elegbede AI, Rybicki LA, Adelstein DJ, Kaltenbach JA, Lorenz RR, Scharpf J, Burkey BB. Oncologic and functional outcomes of surgical and nonsurgical treatment of advanced squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2015; 141(12):1111-1117.
128. Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, Singer M, Terris DJ, Goffinet DR, Fu KK. Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience. *Int J Rad Onc Biol Phys*. 2001; 50(5):1172-1180.
129. Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, Rao K, Robbins KT. Treatment selection for T3/T4a laryngeal cancer: chemoradiation versus primary surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015; 124(11):845-851.
130. Graboyes EM, Zhan KY, Garrett-Mayer E, Lentsch EJ, Sharma AK, Day TA. Effect of postoperative radiotherapy on survival for surgically managed pT3N0 and pT4aN0 laryngeal cancer: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2017; 123(12):2248-2257.
131. Badwal JS. Total Laryngectomy for Treatment of T4 Laryngeal Cancer: Trends and Survival Outcomes. *Polski przeglad chirurgiczny*. 2018; 91(3):30-37.
132. Cuny F, Meunier A, Heutte N, Rame JP, De Raucourt D, Babin E, Blanchard D. Laryngeal preservation in ENT oncology. Retrospective series of 246 patients managed in the Caen University Hospital and Francois Baclesse Cancer Care Center between 1998 and 2008. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015; 132(3):129-134.
133. Chen AY, Matson LK, Roberts D, Goepfert H. The significance of comorbidity in advanced laryngeal cancer. *Head Neck*. 2001; 23(7):566-572.
134. Denaro N, Russi EG, Lefebvre JL, Merlano MC. A systematic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation. *Radiat Oncol*. 2014 110(1):16-24.
135. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, Bardet E, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Nat Cancer Inst*. 2009 101(3):142-152.
136. Kim BH, Park SJ, Jeong WJ, Ahn SH. Comparison of treatment outcomes for T3 glottic squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Exper Otorhinolaryngol*. 2018 11(1):1.
137. Luo XN, Chen LS, Zhang SY, Lu ZM, Huang Y. Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy for laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: a meta-analysis and systematic review. *La Radiologia Medica*. 2015; 120(12):1153-1169.
138. Kallogjeri D, Francis DO, Piccirillo JF. Use of Confidence Intervals to Improve the Quality of Research Results Reporting and Interpretation. *JAMA Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2019; 145(6):491-493.
139. Taguchi T, Nishimura G, Takahashi M, Shiono O, et al. Treatment results and prognostic factors for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck treated with salvage surgery after concurrent chemoradiotherapy. *Int J Clin Oncol*. 2016; 21(5):869-874.
140. Rades D, Schroeder U, Bajrovic A, Schild SE. Radiochemotherapy versus surgery plus radio (chemo) therapy for stage T3/T4 larynx and hypopharynx cancer—results of a matched-pair analysis. *Eur J Cancer*. 2011; 47(18):2729-2734.

141. Costa L, Pedretti S, Foscarini F, Maddalo M, et al. Clinical outcomes and toxicity after exclusive versus postoperative radiotherapy in supraglottic cancer: new solutions for old problems? The case of stage III and IV disease. *La Radiologia Medica*. 2016; 121(1):70-79.
142. Aydil, U., Akmansu, M., Gümüşay, Ö., Eravcı, F. C., et al. Failure of Concurrent Chemoradiotherapy for Organ Preservation in Laryngeal Cancer: Survival Outcomes and Recurrence Patterns. *Ear Nose Throat J*. 2019: 0145561319839788.
143. Fu X, Zhou Q, Zhang X. Efficacy comparison between total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation modalities in treatment of advanced stage laryngeal cancer: a meta-analysis. *Medicine*. 2016; 95(14).
144. Riga M, Chelis L, Danielides V, Vogiatzaki T, et al. Systematic review on T3 laryngeal squamous cell carcinoma; still far from a consensus on the optimal organ preserving treatment. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(1):20-31.
145. García-León FJ, García-Esteba R, Romero-Tabares A, Borrachina JGM. Tratamiento del cáncer de laringe avanzado y calidad de vida. Revisión sistemática. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2017; 68(4):212-219.
146. Tang ZX, Gong JL, Wang YH, Li ZH, He Y, Liu YX, Zhou XH. Efficacy comparison between primary total laryngectomy and nonsurgical organ-preservation strategies in treatment of advanced stage laryngeal cancer: A meta-analysis. *Medicine*. 2018; 97(21).
147. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, Suen JY. Quality of life for patients following total laryngectomy vs chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol–Head Neck Surg*. 2004; 130(7):875-879.
148. El-Deiry M, Funk GF, Nalwa S, Karnell LH. Long-term quality of life for surgical and nonsurgical treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol–Head Neck Surg*. 2005; 131(10):879-885.
149. Anschuetz L, Shelan M, Dematté M, Schubert AD, Giger R, Elicin O. Long-term functional outcome after laryngeal cancer treatment. *Rad Oncol*. 2019; 14(1):101.
150. Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, et al. Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2002; 112(7):1281-1288.
- 105.
151. Sherman EJ, Fisher SG, Kraus DH, Zelefsky MJ, et al. TALK score: development and validation of a prognostic model for predicting larynx preservation outcome. *Laryngoscope*. 2012; 122(5):1043-1050.
152. Al-Mamgani, A, Navran A, Walraven I, Schreuder WH, Tesselaar ME, Klop WMC. Organ-preservation (chemo) radiotherapy for T4 laryngeal and hypopharyngeal cancer: is the effort worth?. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol*. 2019 276(2):575-583.
153. Szuvecs M, Kuhnt T, Punke C, Witt G, Klautke G, Kramp B, Hildebrandt G. Subjective voice quality, communicative ability and swallowing after definitive radio (chemo) therapy, laryngectomy plus radio (chemo) therapy, or organ conservation surgery plus radio (chemo) therapy for laryngeal and hypopharyngeal cancer. *J Rad Res*. 2014; 56(1):159-168.
154. Pawar PV, Sayed SI, Kazi R, Jagade MV. Current status and future prospects in prosthetic voice rehabilitation following laryngectomy. *J Cancer Res Therap*. 2008; 4(4):186.
155. Barauna Neto JC. Comparação entre a punção primária e secundária da prótese fonatória traqueoesofágica: uma revisão sistemática [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2016.

156. Gourin CG, Starmer HM, Herbert RJ, et al. Short and long-term outcomes of laryngeal cancer care in the elderly. *Laryngoscope* 2015;125:924–933.
157. Shune SE, Karnell LH, Karnell MP, Van Daele DJ, Funk GF. Association between severity of dysphagia and survival in patients with head and neck cancer. *Head Neck*. 2011;34:776–784.
158. Davis GE, Schwartz SR, Veenstra DL, Yueh B. Cost comparison of surgery vs organ preservation for laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 131(1):21-26.
159. Swegal, WC, Herbert RJ, Eisele DW, Chang J, Bristow RE, Gourin CG. Observed-to-expected ratio for adherence to treatment guidelines as a quality of care indicator for laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2019
160. Laccourreye O, Malinvaud D, Holsinger FC, Consoli S, Ménard M, Bonfils P. Trade-off between survival and laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: the otorhinolaryngology patient's perspective. *Ann Otol, Rhinol Laryngol*. 2012; 121(9):570-575.
161. Laccourreye O, Malinvaud D, Ménard M, Consoli S, Giraud P, Bonfils P. Total laryngectomy or laryngeal preservation for advanced laryngeal cancer. Impact of the functional risk upon the patient's preferences. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2014 131(2):93-97.
162. Hamilton DW, Bins JE, McMeekin P, Pedersen A., et al . Quality compared to quantity of life in laryngeal cancer: A time trade-off study. *Head Neck*. 2016; 38(S1):E631-E637.
163. Laccourreye O, Bonfils P, Malinvaud D, Ménard M, Giraud P. Survival and laryngeal preservation tradeoff in advanced laryngeal cancer: From the otorhinolaryngology patient to the managing physician. *Head Neck*. 2017; 39(10):1984-1989.
164. Petersen JF, Berlanga A, Stuiver MM, Hamming-Vrieze O, Hoebbers F., Lambin P, van den Brekel MW.. Improving decision making in larynx cancer by developing a decision aid: A mixed methods approach. *Laryngoscope*. 2019.
165. Eskander A, Blakaj DM, Dziegielewski PT. Decision making in advanced larynx cancer: An evidenced based review. *Oral Oncol*. 2018; 86:195-199.
166. Li M, Lorenz RR, Khan MJ, Burkey BB, et al. Salvage laryngectomy in patients with recurrent laryngeal cancer in the setting of nonoperative treatment failure. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 149(2):245-251.
167. MacKenzie RG, Franssen E, Balogh JM, Gilbert RW, BirtD, Davidson J. Comparing treatment outcomes of radiotherapy and surgery in locally advanced carcinoma of the larynx: a comparison limited to patients eligible for surgery. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2000; 47(1):65-71.