

NATÁLIA MARTINS MAGACHO DE ANDRADE

**Volume tumoral como fator prognóstico do
câncer de laringe: análise de casos de um
serviço terciário**

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
Dedivitis

**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

Andrade, Natália Martins Magacho de
Volume tumoral como fator prognóstico do câncer de
laringe : análise de casos de um serviço terciário /
Natália Martins Magacho de Andrade. -- São Paulo,
2020.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientador: Rogério Aparecido Dedivitis.

Descritores: 1. Neoplasias laringeas 2. Imagem
tridimensional 3. Estadiamento de neoplasias
4. Prognóstico 5. Sobrevida

USP/FM/DBD-063/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Aneliese 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*.

*Aos meus pais Ronaldo e Regina
e minha irmã Thaísa,
pelo que sou.*

*Ao meu esposo Luís Gustavo,
por estar sempre ao meu lado.*

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, propósito maior desse estudo, que mesmo em um momento de sofrimento contribuem com a ciência, minha gratidão e respeito.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Rogério Aparecido Dedivitis, pela sua dedicação e paciência durante todo o processo de elaboração desta tese. Seu exemplo de excelência me estimula diariamente a buscar o melhor.

À minha família, meus pais Ronaldo e Regina, minha irmã, por serem exemplos de ética, honestidade e perseverança, alicerces fundamentais para meu crescimento pessoal e profissional.

Ao meu marido Luís Gustavo, por compreender a importância das minhas escolhas profissionais e me apoiar incondicionalmente. Por seu amor, minha inspiração constante.

Ao Prof. Dr. Luis Paulo Kowaski, atual Professor Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP, pela confiança ao manter minhas atividades junto ao setor de Laringoscopia e do Serviço de Saúde Complementar, além do suporte para o término desta tese.

Aos Profs. Drs. Cláudio Roberto Cernea e Lenine Garcia Brandão, que chefiaram a Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do HC-FMUSP entre 2010 e 2019, pelo acolhimento desde o início da minha residência na

especialidade até a minha integração ao corpo clínico desta estimada instituição, participando diretamente na minha formação como cirurgiã.

Ao demais colegas e colaboradores da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da FMUSP, bem como aos funcionários Srs. Maurício Gonçalves Leite, Maria da Glória de Fátima Ferreira e Ana Aparecida da Silva Justino Oliveira, por todo o suporte durante a minha vida profissional nesta faculdade.

Aos Drs. Márcio Ricardo Taveira Garcia e Gustavo Gonçalves Conti, do Departamento de Radiologia do ICESP, por aceitarem fazer parte deste estudo e colaborarem sobremaneira com as avaliações volumétricas dos casos operados na instituição. Sem tal parceria, essa tese não seria possível.

Ao ICESP como instituição, por ser um centro de referência internacional no tratamento do câncer, além de propiciar um ambiente de fomento à pesquisa. Ao Prof. Dr. Marco Aurélio Vamondes Kulcsar, chefe da serviço de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do ICESP, por autorizar e disponibilizar o serviço para a realização desta tese.

Ao Dr. Daniel Marin Ramos, responsável pelo Grupo de Laringe do ICESP, pelo interesse e empenho em fornecer um atendimento de excelência aos pacientes oncológicos, além da criação de uma base de dados completa que possibilita a realização de inúmeras linhas de pesquisa

acerca deste tema tão complexo. Pela sua generosidade, meu sincero agradecimento.

Aos Drs. André Bandiera de Oliveira Santos e Raquel Ajub Moysés pelas inestimáveis colaborações à qualificação desta tese.

Ao Dr. Leandro Luongo Matos, pela paciência e disponibilidade na realização da análise estatística, contribuindo sobremaneira para que este projeto prosperasse.

Aos Drs. Marcelo Doria Durazzo, Chin Shien Lin, Cesar Augusto Simões, Felipe Toyama Aires, bem como à Sra. Ilzete Rodrigues Silva, estimados colegas de prática clínica, pela amizade inestimada e compreensão neste momento tão importante da minha vida.

SUMÁRIO

Lista de símbolos, siglas e abreviaturas	
Lista de Tabelas	
Lista de Figuras	
Resumo	
Summary	
1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO.....	7
3. REVISÃO DA LITERATURA	9
4. MÉTODOS	24
4.1. Ética	25
4.2. Análise dos pacientes.....	25
4.2.1. Critérios de inclusão	25
4.2.1. Critérios de exclusão	26
4.3. Coleta de dados	26
4.4. Análise Estatística	29
5. RESULTADOS	30
5.1. Características dos pacientes	31
5.2. Cálculo do volume tumoral	33
5.3. Avaliação prognóstica baseada no volume tumoral	33
5.4. Outros fatores prognósticos associados à sobrevida	37
5.5. Subgrupo de pacientes com CL estágio T4	40
6. DISCUSSÃO	42
7. CONCLUSÃO.....	51
8. ANEXOS.....	53
8.1. ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo sob o número 1.944.608, de 01 de março de 2017.....	54
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
<	Menor
=	Igual a
X	Versus
AJCC	Do inglês, <i>American Joint Committee on Cancer</i> (<i>Comitê Unificado Americano sobre o Câncer</i>)
CL	Câncer de Laringe
<i>et al.</i>	e colaboradores
HR	Do inglês, <i>Hazard ratio</i>
HPV	Do inglês, <i>Human Papillomavirus</i> (<i>Papilomavírus Humano</i>)
ICESP	Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
INCA	Instituto Nacional de Câncer
p	Nível de significância de resultado estatístico
PET-CT	Do inglês, <i>positrons emission tomography</i> (<i>tomografia por emissão de pósitrons</i>)
RL	Recidiva Local
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
TC	Tomografia Computadorizada

UICC Do ingles, *Union for International Cancer Control*

VT Volume Tumoral

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Descrição dos dados clínico-demográficos dos 145 pacientes portadores de CL avançado submetidos à laringectomia parcial ou total.....	32
Tabela 2. Análise univariada e multivariada de fatores correlacionados à sobrevida global (SG).....	38
Tabela 3. Análise univariada e multivariada de fatores correlacionados à sobrevida livre de doença (SLD).....	39

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Cortes tomográficos nos eixos sagital, axial e coronal, demonstrando a mensuração do VT por delimitação manual do tumor.....28**
- Figura 2. Curva Kaplan Meier demonstrando a relação entre o tempo de recidiva (presença de metástase) a distância para os 145 pacientes portadores de neoplasia laríngea com $VT \geq 14,2\text{cm}^3$ e $VT < 14,2\text{cm}^3$34**
- Figura 3. Curva Kaplan Meier descrevendo a sobrevida livre de doença dos 145 pacientes portadores de neoplasia laríngea com $VT \geq 14,2\text{cm}^3$ e $VT < 14,2\text{cm}^3$35**
- Figura 4. Curva Kaplan Meier descrevendo a sobrevida global dos 145 pacientes portadores de neoplasia laríngea com $VT \geq 14,2\text{cm}^3$ e $VT < 14,2\text{cm}^3$36**
- Figura 5. Curva Kaplan Meier descrevendo a sobrevida global dos 103 pacientes portadores de neoplasia laríngea estágio T4 com $VT \geq 14,2\text{cm}^3$ e $VT < 14,2\text{cm}^3$41**

RESUMO

Andrade NMM. *Volume tumoral como fator prognóstico do câncer de laringe: análise de casos de um serviço terciário [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: O sistema de estadiamento tumoral TNM é o mais amplamente utilizado no estadiamento do câncer de laringe (CL), pois se baseia na extensão anatômica da lesão primária e das metástases linfonodais. Todavia, no mesmo estágio T, pode-se encontrar uma variedade de lesões com diferentes volumes tumorais (VT), impactando diretamente o controle local da doença após o tratamento de escolha. O objetivo foi definir o valor prognóstico do VT através dos índices de recidiva local (RL), sobrevida livre de doença (SLD) e de sobrevida global (SG), nos pacientes com CL submetidos a tratamento cirúrgico. **MÉTODOS:** Foram avaliados, em uma coorte retrospectiva, pacientes consecutivos submetidos a tratamento cirúrgico para CL (laringectomia total ou parcial), atendidos no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2008 a 2017. Os seguintes critérios foram analisados: idade, localização primária do tumor, estágio TNM, VT da neoplasia primária na tomografia computadorizada (TC) pré-tratamento, índices de RL, SG e SLD após 2 anos de evolução. **RESULTADOS:** Participaram desse estudo 145 pacientes, com idade média ao diagnóstico inicial de 60 anos. 122 pacientes eram do sexo masculino (84,1%). No tratamento cirúrgico, a laringectomia total foi realizada em 93,8% dos pacientes. O VT médio de todos os 145 pacientes foi de $23,0 \pm 16,4 \text{ cm}^3$. O ponto de corte para o VT foi $14,2 \text{ cm}^3$, a partir do qual há piora nos índices de SG (sensibilidade: 0,745 e especificidade: 0,456) e SLD (sensibilidade: 0,750 e especificidade: 0,422). O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 32,2 meses. A SG foi de 62,1%, enquanto que a SLD foi de 65,5%. À análise univariada, o VT maior que $14,2 \text{ cm}^3$ esteve associado com índice maior de metástases a distância ($p=0,045$), além de piores taxas de SG ($p=0,009$) e SLD ($p=0,035$). Na análise multivariada, o VT não demonstrou relação estatística com a SLD ($p=0,569$), nem com a SG ($p=0,094$). Considerando apenas o subgrupo de pacientes com CL estágio T4 (103 pacientes), o VT médio desta subpopulação foi de $28,0 \pm 21,9 \text{ cm}^3$. Na análise univariada, o VT maior que $14,2 \text{ cm}^3$ esteve associado com pior índice de SG ($p=0,032$). **CONCLUSÃO:** Nos pacientes portadores de CL avançados (T3 e T4a) submetidos a tratamento cirúrgico, o VT da lesão primária (medida em TC de estadiamento pré-operatório) apresentou associação estatisticamente significativa com piores índices de recidiva e sobrevida. O valor do VT deve ser considerado como fator prognóstico independente para análise da melhor estratégia terapêutica a ser empregada no tratamento desta neoplasia.

Descritores: Neoplasias laríngeas; Imagem tridimensional; Estadiamento de neoplasias; Prognóstico; Sobrevida.

SUMMARY

Andrade NMM. *Tumor volume as a prognostic factor for laryngeal cancer: analysis of cases from a tertiary service [thesis]*. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

INTRODUCTION: The TNM tumor staging system is the most widely used for laryngeal cancer (LC) staging, as it is based on the anatomical extent of the primary lesion and lymph node metastasis. However, in the same T stage, a variety of lesions with different tumor volumes (TV) can be found, directly impacting disease local control after the treatment of choice. The goal was to define the prognostic value of TV through local recurrence (LR), disease-free survival (DFS) and global survival (GS) rates, in patients undergoing surgical treatment. **METHODS:** In a retrospective cohort, consecutive patients who underwent surgical treatment for LC (total or partial laryngectomy), attended at Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, from 2008 to 2017. The following criteria were analyzed: age, primary tumor site, TNM stage, TV of the primary neoplasia on pre-treatment computed tomography (CT), LR, GS and DFS rates after 2 years of evolution. **RESULTS:** 145 patients participated in this study, with an average age of 60 years at initial diagnosis. 122 patients were male (84.1%). In surgical treatment, total laryngectomy was performed in 93.8% of patients. The mean TV of all 145 patients was $23.0 \pm 16.4 \text{ cm}^3$. A cut-off point for the TV of 14.2 cm^3 was established, from which there is a worsening in the GS (sensitivity: 0.745 and specificity: 0.456) and DFS (sensitivity: 0.750 and specificity: 0.422) rates. The mean patient follow-up time was 32.2 months. Sample GS was 62.1%, while DFS was 65.5%. In univariate analysis, TV greater than 14.2 cm^3 was associated with a higher rate of distant metastases ($p = 0.045$), in addition to worse rates of GS ($p = 0.009$) and DFS ($p = 0.035$). In multivariate analysis, TV showed no statistical relationship with DFS ($p = 0.569$), nor with GS ($p = 0.094$). Considering only the LC stage T4 patients subgroup (103 patients), mean TV of this subpopulation was $28.0 \pm 21.9 \text{ cm}^3$. In univariate analysis, TV greater than 14.2 cm^3 was associated with a worse SG rate ($p = 0.032$). **CONCLUSION:** In patients with advanced LC (T3 and T4a) undergoing surgical treatment, the TV of the primary lesion (measured on preoperative stage CT) showed statistically significant association with worse rates of recurrence and survival. The TV value must be considered as an independent prognostic factor for analysis of the best therapeutic strategy to be used in this neoplasia treatment.

Descritores: Laryngeal neoplasms; Imaging, three-dimensional; Neoplasm staging; Prognosis; Survival.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

O câncer de laringe (CL) é uma neoplasia com prevalência estimada, no Brasil, há 3,65 casos/100.000 habitantes, representando cerca de 2% de todas as doenças malignas e 25% dos tumores malignos do segmento cérvico-facial¹. Nos Estados Unidos, as estimativas do National Cancer Institute são de 12.410 novos casos no ano de 2019, com sobrevida global, em cinco anos, de 60,3%². As estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) para o território brasileiro são de 7.650 novos casos no ano de 2020, sendo 84,6% desses em pacientes do sexo masculino¹.

A laringe pode ser subdividida em três subsítios: supraglote, glote e infraglote (subglote). A região glótica, que compreende o espaço entre o plano das pregas vocais até 8 milímetros abaixo dessa, é sede de dois terços dos CL. Os demais, costumeiramente se originam na supraglote, sendo a infraglote uma região extremamente rara de acometimento. Mais de 90% dos CL apresentam, como tipo histológico, carcinoma de células escamosas³.

Os fatores etiológicos mais importantes para os CL são o uso do tabaco e do álcool. O antecedente de tabagismo, isolado, leva a um aumento de quatro a cinco vezes no risco de desenvolver tumores na cavidade oral, na orofaringe e na hipofaringe. Na laringe, esse risco é dez vezes maior³. Já o etilismo, como fator independente, aumenta em até 4% a chance de desenvolvimento de uma neoplasia de cabeça e pescoço, sendo

o risco relativo para os CL de 2,65⁴. Todavia, a associação entre o tabaco e o álcool leva a um crescimento exponencial do risco de cânceres, podendo chegar a índices de 3500%, a depender da quantidade de exposição³.

Outros fatores de risco que também estão associados ao desenvolvimento dos CL são: idade avançada, sexo masculino e infecção pelo papilomavírus humano (HPV)⁵.

O quadro clínico dos pacientes portadores de CL geralmente se inicia com queixa de disfonia ou disfagia persistentes, acompanhados ou não de nódulos cervicais⁶. O exame clínico inicial desses pacientes inclui, obrigatoriamente, a laringoscopia direta, que permite uma boa visualização das lesões superficiais da laringe. Todavia, quando se suspeita de acometimento de espaços profundos, há a necessidade do uso de exames de imagem com cortes seccionais, levando a um estadiamento terapêutico mais preciso^{7,8}. A confirmação diagnóstica dependerá de um exame histopatológico do produto de biópsia.

O sistema TNM de estadiamento tumoral é o mais amplamente usado em neoplasias de cabeça e pescoço, pois se baseia na extensão anatômica, tanto da lesão primária quanto das metástases linfonodais, permitindo indicar os tratamentos adequados, bem como inferir o prognóstico. Esse método é de extrema importância para a avaliação do CL, pois prediz a sobrevida global desses pacientes⁹, além de colaborar com a uniformização de dados em estudos comparativos com outras instituições¹⁰.

A classificação T (tumor primário) utiliza como parâmetros, no CL, a mobilidade de pregas vocais e a extensão para os sítios adjacentes. Embora a laringoscopia direta seja melhor na avaliação do tumor superficial e na

mobilidade das pregas vocais, os exames de imagem são imprescindíveis para o correto estadiamento, pois mostram uma possível extensão submucosa, extralaríngea ou invasão de cartilagem. Para o diagnóstico de metástases linfonodais (N), os exames de imagens são obrigatórios para determinarem a localização e a extensão dessas nos diferentes níveis cervicais, bem como acometimento de demais estruturas no pescoço¹¹⁻¹³.

Todavia, no mesmo estágio T, pode-se encontrar uma variedade de lesões com diferentes volumes tumorais, impactando diretamente sobre o controle local de doença após o tratamento de escolha¹⁴. Um exemplo típico é a neoplasia superficial que, muitas vezes, recebe a mesma classificação T que tumores mais infiltrativos. O mesmo ocorre com o estágio N, que pode apresentar metástases linfonodais com diferentes extensões¹⁵. Isso demonstra que é possível classificar os CL em outros subgrupos, além dos preconizados pela American Joint Committee on Cancer (AJCC), quando se obtém essa informação¹⁶⁻¹⁸.

A escolha do melhor método de imagem a ser utilizado na avaliação dos CL dependerá, além da sua acurácia, da disponibilidade do serviço de saúde em que o paciente se encontra. A tomografia computadorizada (TC) é o método mais acessível, enquanto que a ressonância magnética (RNM) e a tomografia com emissão de pósitrons (PET-CT), embora agreguem informações extremamente úteis no estadiamento e recidiva tumoral, estão menos disponíveis à população¹¹.

Especificamente para os CL, a TC multicanal fornece imagens de alta resolução que podem ser formatadas em qualquer plano desejado, além de ser um exame mais rápido e com menor interferência de artefatos, sendo

essas características mais vantajosas quando comparadas à RNM. Todavia, a resolução de contraste e imagens multiparamétricas continuam sendo vantagens significativas da RNM. O PET-CT é importante no diagnóstico de metástases à distância, bem como no de recidivas tumorais, mas apresenta baixa sensibilidade e especificidade no diagnóstico inicial do CL, não justificando o seu uso rotineiro na primeira avaliação desses pacientes⁷.

Fletcher¹⁹ foi um dos pioneiros a validarem o conceito de que o número de clones celulares está relacionado com o volume tumoral (VT), relacionando-se fortemente com a taxa de persistência neoplásica^{16,17}. Atualmente, diferentes estudos mostram que o cálculo do VT, a partir dos exames de imagem no pré-operatório, pode prever possíveis recidivas da doença, sendo esse dado mais significativo, em muitos casos, do que a classificação TNM^{17,20-23}.

Nas neoplasias de cavidade oral, encontram-se outros estudos que comprovam a importância da mensuração do volume das lesões durante o estadiamento pré-operatório, podendo guiar a conduta cirúrgica e ser útil como indicador prognóstico para a sobrevida global (SG)²⁴⁻²⁸. Especificamente nos portadores de CL, poucos estudos descrevem claramente tal importância, o que contribuiria sobremaneira para o direcionamento do tratamento da doença, principalmente na definição entre a laringectomia e a terapêutica de preservação de órgãos, bem como na indicação de quimioterapia neoadjuvante ou concomitante²⁹⁻³².

O CL é uma neoplasia de comportamento agressivo, relativamente frequente na população mundial. Nos últimos anos, o CL é o único tumor em que a curva de sobrevida frente às diferentes modalidades terapêuticas

oferecidas não apresentou melhora exponencial, possivelmente pela mudança no padrão de tratamento primário da neoplasia em estágio avançado após a validação, pelo estudo do *Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer*^{33,34}, do uso dos protocolos de preservação dos órgãos³².

Desse modo, a melhor caracterização dos tumores laríngeos durante o estadiamento, incluindo o cálculo do VT, pode fornecer dados importantes acerca da resposta à modalidade escolhida para o tratamento do CL, individualizando a decisão terapêutica.

2. OBJETIVO

2. OBJETIVO

O objetivo desse trabalho é de definir o valor prognóstico do volume tumoral, pelos índices de recidiva local (RL), sobrevida livre de doença (SLD) e de sobrevida global (SG), nos pacientes com carcinoma espinocelular de laringe submetidos à laringectomia total ou parcial.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

As primeiras associações entre a capacidade de regeneração dos clones celulares tumorais e a probabilidade de cura foram descritas por Fletcher, entre os anos de 1960 e 1980^{19,35}. Nos estudos específicos para tratamento radioterápico do CL, o autor descreveu que, por definição, um tumor é considerado curado quando nenhuma célula clonogênica sobrevive à terapêutica proposta. A recidiva pode se desenvolver a partir de um ou mais clone sobreviventes, sendo a taxa de crescimento dessas células atrelada à distribuição de Poisson¹⁹.

Paralelamente, em 1972, as primeiras imagens obtidas por um protótipo de TC foram apresentadas no congresso anual da *British Institute of Radiology*. O primeiro tomógrafo foi desenvolvido pelo matemático e físico inglês Godfrey Hounsfield. Na mesma época, o americano Allan Cormack produziu um modelo matemático similar em Massachusetts. Ambos receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 1979 pela descoberta. Desde então, a TC é considerada uma das mais importantes invenções na área da medicina diagnóstica desde a descoberta do raio X, em 1885³⁶.

Nos anos subsequentes, com a disseminação e a evolução dos exames radiológicos, principalmente a TC, o estadiamento de neoplasias malignas cada vez mais se baseia nas imagens realizadas durante o processo de investigação tumoral. No segmento cérvico-facial, o CL foi uma das primeiras neoplasias a ser classificada pela *Union for International Cancer Control (UICC)*, com o seu estágio baseado no exame clínico publicado na primeira edição do sistema TNM em 1958. Atualmente, a oitava

edição desse sistema mantém, obrigatoriamente, para a classificação do CL, a realização do exame físico, laringoscopia direta ou indireta e exame de imagem³⁷.

Na tentativa de aperfeiçoar o estadiamento inicial dos CL, diferentes quesitos clínico-radiológicos pré-tratamento foram sugeridos. Nesse conjunto, o VT foi apontado por diferentes estudos como um fator prognóstico relevante, embora não faça parte diretamente do sistema TNM^{7,9,13,15,16,22,23,29,32,38}.

Um dos primeiros estudos que associou o VT com o prognóstico dos CL tratados com radioterapia foi publicado por Freeman, em 1990⁹. Foram avaliados 54 pacientes portadores de CL na região supraglótica com tratamento exclusivo com radioterapia, entre os anos de 1982 e 1986, na Universidade da Flórida. Após a avaliação volumétrica, encontrou-se uma diferença nos índices de controle local para tumores menores que 6ml (83%x46%, p=0,038), sendo essa diferença independente do estágio T e do subsítio primário da lesão (supra- ou infraioideo, prega vestibular ou prega ariepiglótica).

Não houve associação entre o grau de acometimento do espaço paraglótico e as taxas de recidiva tumoral, bem como com o VT e as complicações do tratamento radioterápico. Os autores ressaltam que o estudo foi realizado com um número pequeno de pacientes e, portanto, os resultados foram preliminares.

Lee *et al.*¹³, em 1993, descreveram uma série com 29 pacientes submetidos à radioterapia exclusiva para o tratamento de tumores T3 glóticos, com o objetivo inicial de determinarem se achados de TC pré-

tratamento podem definir um grupo mais favorável de pacientes que terão maiores taxas de cura com o tratamento radioterápico. Como forma de controle evolutivo, cada subsítio anatômico envolvido pelo CL foi marcado com um escore (variando de 1 a 8), sendo esses reexaminados após o tratamento.

Foi encontrado aumento significativo no índice de RL para os CL que envolvem a aritenoide ($p=0,02$) ou o espaço paraglótico ($p<0,01$). As lesões que receberam escores mais altos (6, 7 ou 8) tiveram um menor controle neoplásico local após o tratamento radioterápico do que as lesões com escores baixos ($p=0,01$). O VT também apresentou uma correlação estatisticamente significativa com as taxas de recidiva, sendo as lesões glóticas maiores que $3,5\text{cm}^3$, com pior controle local do que as menores que esse valor de corte ($p=0,02$).

Em 1997, Pameijer³⁹ publicou um estudo retrospectivo realizado na Universidade da Flórida, que contemplou a avaliação de 42 pacientes portadores de CL estágio T3 glótico tratados com radioterapia exclusiva. Do total de pacientes, 31 (71%) continuaram livres da doença após o tratamento. O VT foi considerado um fator prognóstico significativo para os índices de recidiva. Os pacientes com lesões glóticas menores que $3,5\text{cm}^3$ obtiveram 85% de controle local da neoplasia, enquanto os portadores de tumores maiores apresentaram 25% de sucesso ($p=0,0002$). Notou-se, também, que as neoplasias que acometeram o espaço paraglótico (no nível da prega vestibular), a região interaritenóidea ou a face da aritenoide ipsilateral evidenciaram um pior prognóstico oncológico ($p=0,01$, $p=0,02$ e $p=0,024$).

O mesmo autor descreveu, em 1999, outro estudo com o objetivo de determinar se as alterações nas TCs pré e pós-radioterapia poderiam prever RL nos portadores de CL submetidos a tal tratamento. Foram analisados 59 pacientes, sendo 30 portadores de tumores glóticos e 29 de lesões supraglóticas. Os tumores foram classificados como de alto ou baixo risco de RL na TC pré-radioterapia. Para tal, o valor de $3,5\text{cm}^3$ para o VT foi considerado como critério. Os índices de controle local, após dois anos do tratamento radioterápico, foram de 88% no grupo de pacientes de baixo risco e 34% no grupo de alto risco ($p=0,0001$)⁴⁰.

Hermans *et al.*³⁰ também relataram um estudo realizado pelo University Hospitals, em Leuven (Bélgica), que consistiu na avaliação de 147 pacientes com CL na região supraglótica, tratados exclusivamente com radioterapia. Os critérios avaliados foram o VT e o volume das metástases linfonodais. Como resultado, o VT teve associação com as taxas de RL ($p<0,001$), sendo esse achado atrelado, principalmente, com o grau de invasão do espaço paraglótico no nível da prega vocal ($p<0,05$) e com extensão infraglótica ($p<0,001$). O VT foi o preditor mais robusto na recidiva tumoral ($p<0,01$). Não houve associação estatística entre o aspecto linfonodal na TC e o prognóstico do CL, embora se tivesse notado que linfonodos com necrose central tendessem a um pior controle locoregional tumoral.

Ainda em 1999, Mancuso⁴¹ relatou outro estudo sobre os CL em região supraglótica, com análise de 63 pacientes com tumores T1, T2 e T3 (segundo a AJCC) tratados com radioterapia exclusiva. Notou-se que as taxas de controle local foram inversamente proporcionais ao VT. Para os tumores menores que 6cm^3 , o índice de controle local foi de 89%, já nas

lesões maiores que esse valor de corte, o sucesso foi de 52% ($p=0,0012$). A manutenção da função laríngea esteve diretamente relacionada com o VT: 89% para tumores menores que 6cm^3 e 40% para lesões maiores que 6cm^3 ($p=0,00004$). A invasão do espaço pré-epiglótico também está associada à perda funcional da laringe ($p=0,0076$).

Mukherji⁷, em 2000, divulgou a análise de 37 pacientes com tumores supraglóticos, tratados com laringectomia com ou sem radioterapia adjuvante, em Chapel Hill (Carolina do Norte). A média de idade dos indivíduos foi de 58 anos e o VT médio foi de $9,3 \pm 6,6\text{cm}^3$. O índice de controle local foi de 92%. Os autores encontraram uma relação estatisticamente significativa entre o VT e a taxa de recidiva - os tumores com volumes menores que 16cm^3 apresentaram 94% de sucesso no controle local ($p<0,05$).

Murakami *et al.*⁴² veicularam outro estudo com 68 pacientes com CL na região glótica estágio T1 e T2 (segundo a AJCC), entre 1995 e 1997, na Faculdade de Medicina da Universidade de Kumamoto (Japão). Vinte e um pacientes foram diagnosticados com tumor T1a, 16 pacientes com tumor T1b e 31 pacientes com lesão T2. Os índices de controle local, após dois anos de seguimento, foram de 91% para as lesões T1 e 60% para as lesões T2, sendo a taxa global de 76%. Na análise estatística univariada, tais itens foram identificados como fatores prognósticos: estágio T ($p=0,0131$), detecção tumoral na TC ($p=0,0194$), dimensões máximas ($p=0,0060$), VT ($p=0,0001$), envolvimento da comissura anterior ($p=0,0029$), envolvimento do ventrículo ($p=0,0136$) e invasão da cartilagem tireóidea ($p=0,0001$).

Após a análise multivariada, apenas a invasão da cartilagem tireóidea foi considerada um fator prognóstico independente – os CL distantes da cartilagem tireóidea tiveram 5% de recidiva tumoral, enquanto os tumores adjacentes apresentaram 58% de RL. Os pacientes portadores de CL estágio T2 com VT menor ou igual a 1cm^3 obtiveram 73% de controle local após radioterapia, enquanto aqueles com volume superior a 1cm^3 tiveram sucesso terapêutico apenas em 19% dos casos.

Em outra publicação de 2003, Mendenhall *et al.*⁴³ descreveram um estudo com uma extensa casuística de pacientes com carcinoma de células escamosas em orofaringe, hipofaringe e laringe em estádios de T2 a T4 tratados com radioterapia com ou sem quimioterapia neoadjuvante. Assim, 404 pacientes foram avaliados entre 1980 e 2000 na Universidade da Flórida. Desse montante, 190 casos eram de lesões na orofaringe, 45 na hipofaringe, 114 na laringe supraglótica e 55 na região glótica. O seguimento médio dos pacientes foi de 42 meses. Os parâmetros analisados foram: sexo, sítio primário, estágio T e N, VT da lesão primária, diferenciação histológica, esquema de fracionamento da radioterapia e presença de quimioterapia adjuvante. Avaliando todos os subsítios faríngeos e laríngeos em conjunto, apenas o estágio T demonstrou correlação significativa no índice de controle local.

Quando os subsítios foram separados, encontrou-se relação estatisticamente significativa entre o VT e a RL neoplásica nas regiões supraglótica ($p=0,0220$) e glótica ($p=0,0042$). As neoplasias com sítio primário em oro ou hipofaringe não apresentaram associação prognóstica com o VT na análise multivariada ($p>0,05$). Desse modo, os autores

concluíram que o principal parâmetro prognóstico no controle local das neoplasias de faringe e laringe, após a radioterapia, é o estágio T, como já preconizado pela AJCC. Considerando apenas a supraglote e a glote (regiões de maior acometimento dos CL), o VT da lesão primária também mostrou significância estatística como fator prognóstico.

Em 2006, Chufal *et al.*¹⁶ discutiram sobre a avaliação de 74 pacientes com neoplasias avançadas no segmento cérvico-facial que entraram em um protocolo desenvolvido pelo departamento de radioterapia da universidade King George (Índia). Tais pacientes eram portadores de tumores primários em orofaringe, hipofaringe ou laringe, com estágio III e IV (sem metástases a distância), segundo a AJCC. O plano de tratamento consistia na combinação de quimioterapia (5-fluoracil e cisplatina) e radioterapia (dose total 70cGy).

Como resultado do estudo, encontrou-se resposta completa ao tratamento em 77% dos casos. As taxas de SG e SLD locorregional, bem como a sobrevida sem metástases a distância, após 28 meses, foram de 66,9%, 70,8% e 81,9%, respectivamente. Na análise multivariada, os fatores preditores independentes para a SLD locorregional foram: estágio tumoral, densidade linfonodal, sítio do tumor primário e estágio N da AJCC. Como impacto negativo no prognóstico global, a presença de linfonodos hipodensos e o VT total (lesão primária + metástase linfonodal) maior que 25cm³ foram fatores significativos.

Especificamente sobre as neoplasias de hipofaringe, Chen *et al.*¹⁸ apresentaram em 2006 um estudo com 63 pacientes tratados exclusivamente com radioterapia, sendo o seio piriforme o sítio primário

principal. Ao fim do estudo, os índices de SLD foram de 83% para os portadores de neoplasias T1 e T2, 46% para os portadores de lesões T3 e 40% para os portadores de lesões T4. Considerando o VT, a SLD foi de 75% para os pacientes com tumores menores que 40cm³ e 26% para os acometidos com tumores maiores (p=0,0001). A análise multivariada, considerando exclusivamente o quesito SLD, demonstrou que lesões com VT maior que 40cm³ e envolvimento laríngeo foram fatores prognósticos.

Strongin *et al.*¹⁵, em 2012, publicaram uma coorte de 78 pacientes com neoplasias de orofaringe, hipofaringe e laringe, tratados com quimiorradioterapia. Houve associação entre o VT e o intervalo de progressão da doença (p<0,007). A partir do agrupamento dos pacientes, de acordo com o VT, identificou-se um valor de corte de 35cm³. Os doentes que apresentavam CL com volume menor que 35cm³ tiveram melhor prognóstico do que os maiores que esse limite em 5 anos (43% X 71%, p=0,010). Também houve associação entre a SG e a SLD com o tamanho do tumor primário (p=0,004 e p<0,001, respectivamente). Na análise multivariada, o cálculo do VT foi o melhor preditor de recidiva e sobrevida entre os demais fatores prognósticos.

Já em 2013, Rutkowski *et al.*²⁹ descreveram a avaliação de 160 casos de CL estágio T2 do serviço de oncologia Maria Sklodowska-Curie Memorial Cancer Center tratados exclusivamente com radioterapia. Trinta e um casos apresentaram linfonodos regionais metastáticos, sendo 16 com estágio N1 e 15 pacientes com estágio N2. Apenas a lesão primária foi utilizada no cálculo do VT. A média e a mediana do VT foram 2,01 e 4,33cm³, respectivamente. O VT médio dos pacientes que apresentaram controle local

da doença foi de $1,7\text{cm}^3$, enquanto os pacientes com persistência tumoral apresentaram o VT de $2,4\text{cm}^3$ ($p=0,04$). O tamanho médio do VT foi significativamente menor nos pacientes com tumores glóticos ($5,5\text{cm}^3$ nos tumores epiglóticos X $0,8\text{cm}^3$ nos tumores glóticos, $p<0,0001$), sem metástases linfonodais ($p<0,001$) ou bem diferenciados na análise histopatológica ($p=0,01$). Na análise univariada, o VT está correlacionado às taxas de recidiva ($p=0,02$) e SG ($1,6\text{cm}^3$ X $3,8\text{cm}^3$, $p<0,001$). Na análise multivariada, a idade maior que 60 anos e VT foram critérios estatisticamente significantes, tanto no controle local quanto na SG.

Outro ensaio holandês divulgado por van Bockel *et al.*²³, em 2013, descreveu o seguimento de 150 pacientes com CL glóticos e supraglóticos tratados com radioterapia exclusiva. A idade média dos indivíduos foi 63 anos, com 51% das lesões sendo supraglóticas e 49% das lesões na região glótica. A média do VT de todos os casos foi de 5,4ml. Considerando a presença de eventos de recidiva/recorrência tumoral ou metástases à distância, a média do VT nessa subpopulação foi de 7,3ml, enquanto nos pacientes sem esses eventos, a média foi de 4,4ml ($p=0,002$). Encontrou-se uma associação importante entre o VT e as sobrevidas global e SLD ($p<0,001$).

A cada centímetro cúbico de aumento no VT, haveria um acréscimo do risco de recidiva/recorrência ou metástases em 9,0%. Nos índices de recidiva, o estadiamento T (da AJCC) foi melhor índice preditivo do que o VT (valor discriminativo 0,63 x 0,61). Já nas taxas de SG e SLD, o VT foi melhor índice prognóstico do que o estágio T (0,68 e 0,57 x 0,59 e 0,54, respectivamente). Quando associados o VT e o estágio T, o modelo

combinado apresentava capacidade prognóstica superior aos índices isolados (0,69).

Ainda em 2013, Yang *et al.*³¹ publicaram uma avaliação retrospectiva de 182 pacientes com neoplasias de laringe e/ou hipofaringe. A escolha terapêutica dos portadores de CL era definida por uma equipe multidisciplinar (oncologistas, radiologistas, cirurgiões e patologistas). 74% dos pacientes foram submetidos à conduta cirúrgica (laringectomia com ou sem quimiorradioterapia coadjuvante), enquanto 26% foram submetidos ao protocolo de preservação de órgãos. As taxas de SG e SLD, além dos índices de recidiva, em 5 anos, foram 60,2%, 73,1% e 69,4%, respectivamente.

Na análise estatística multivariada, os seguintes itens foram fatores preditores independentes para SG ou SLD: local do tumor primário, índice Charlson de comorbidade, presença de segundo tumor primário e paralisia de prega vocal. O VT foi um fator preditor independente, tanto para os índices de sobrevida quanto para o de recidiva tumoral ($p < 0,001$). Os autores, baseados na curva ROC para SLD, definiram como valor de corte o volume de 8,38ml para o tumor primário.

Em 2014, Rutkowski²² descreveu outro estudo de 115 pacientes portadores de CL em estágio T2N0M0, segundo a AJCC, que foram tratados com radioterapia exclusiva entre 2002 e 2009, no instituto de oncologia de Gliwice (Polônia). Na amostra desse estudo, o VT variou de 0,16 a 17,0cm³ (diâmetro tumoral: 0,34 a 3,2cm). Encontrou-se forte correlação entre o VT e os índices de recidiva e SLD. Os tumores com 0,5cm³ apresentavam taxas de cura de 84%, enquanto apenas 25% dos tumores com 17,1cm³

evidenciaram controle local após o tratamento. Independente de outros fatores, as lesões com VT maior que $1,6\text{cm}^3$ mostraram maiores taxas de recidiva do que lesões menores ($p=0,03$). Considerando a dose total de radioterapia para o tratamento tumoral, houve a necessidade de acréscimo de $6,5\text{Gy}$ nas lesões acima de $5,0\text{cm}^3$ para se atingir o mesmo índice de recidiva tumoral das lesões menores que $0,5\text{cm}^3$.

Hsin *et al.*³² descreveram, no ano de 2014, uma coorte retrospectiva de 62 pacientes com CL avançados (estádio T4a – AJCC). O tratamento de preservação de órgãos foi a escolha terapêutica em 77,5% dos casos, sendo o restante dos pacientes submetidos à laringectomia total com esvaziamento cervical bilateral. O VT médio foi de $21,66\pm 20,5\text{cm}^3$, tendo o grupo cirúrgico apresentado uma volumetria pouco maior, porém, não estatisticamente significativa ($p=0,062$). Definiu-se um valor de corte de $15,0\text{cm}^3$ para fins comparativos.

Os índices de recidiva, SG e SLD foram significativamente menores, em cinco anos, no grupo com VT maior que 15cm^3 ($p=0,039$, $p=0,009$ e $p=0,003$). Na análise multivariada, o VT foi considerado um fator independente de pior prognóstico. Na avaliação prognóstica segundo a modalidade terapêutica, os pacientes com VT maior que 15cm^3 que foram submetidos à laringectomia total apresentaram melhores taxas de SG ($54,5\%$ x $22,5\%$) e SLD ($80,0\%$ x $32,2\%$).

Em 2017, Shiao *et al.*⁴⁴ publicaram a análise da maior casuística de CL estágio T4a correlacionada com VT, oriundo do *MD Anderson Cancer Center*. A média de idade dos pacientes foi de 58 anos. Do total de 124 pacientes, 43 foram submetidos à quimiorradioterapia, sendo os demais

submetidos à laringectomia total com radioterapia adjuvante. O VT médio foi de $29,0 \pm 36,8 \text{ cm}^3$, sem diferença significativa no volume do tumor primário entre as diferentes modalidades terapêuticas. Após o seguimento médio de 48,5 meses, notou-se que a SG dos pacientes com $\text{VT} \geq 21 \text{ cm}^3$ tratados com preservação de órgãos foi significativamente menor do que os menores que 21 cm^3 (42% X 64%, $p=0,003$). Considerando o tratamento cirúrgico, a SG dos portadores de tumores com $\text{VT} \geq 21 \text{ cm}^3$ não se mostrou estatisticamente diferente do que os menores que 21 cm^3 (50% X 63%, $p=0,058$). Na análise multivariada, o $\text{VT} \geq 21 \text{ cm}^3$ foi um fator preditor negativo para os índices de recidiva tumoral ($p=0,04$), SG ($p=0,0002$) e SLD ($p=0,004$), além de sobrevida não relacionada à neoplasia ($p=0,004$).

Por outro lado, alguns autores não conseguiram comprovar, em diferentes estudos, que há associação entre o VT e o prognóstico dos portadores de CL. Em 1995, Mukherji *et al.*⁴⁵ descreveram um estudo em 28 pacientes portadores de CL estágio T2 (segundo a AJCC) na região glótica, submetidos à radioterapia exclusiva como tratamento neoplásico. O seguimento médio dos pacientes foi de dois anos. Um escore tumoral foi criado, somando-se os achados de invasão tumoral, no exame radiológico, dos seguintes subsítios: comissura anterior, prega vocal contralateral, face aritenoídea, região interaritenoídea, ventrículo laríngeo, espaço paraglótico ao nível das pregas vocais e região infraglótica.

O VT foi calculado após delimitação do CL manualmente, com reconstrução tridimensional subsequente em software específico. A taxa de controle local de todos os pacientes foi de 82%. Não se encontrou relação estatisticamente significativa entre o VT dos indivíduos com ou sem recidiva

($1,54 \pm 1,06 \text{ cm}^3$ X $1,59 \pm 0,76 \text{ cm}^3$, $p=0,886$). Também não houve associação significativa entre os diferentes subsítios acometidos pelo CL, bem como no escore tumoral ($p=0,377$).

Timmermans *et al.*¹⁴ avaliaram 182 pacientes, sendo 101 com CL estágio T3 que foram submetidos à preservação de órgão e 81 com estágio T4 tratados com laringectomia total. O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 37 meses. Do total de pacientes, 16 foram excluídos por apresentarem exames inadequados para a obtenção do VT. A média de idade dos pacientes foi de 61,9 anos. No cálculo do VT, a mediana de toda a casuística foi de $11,6 \text{ cm}^3$. Na subdivisão pelo TNM, a mediana volumétrica foi de $8,7 \text{ cm}^3$ para os T3 e $14,2 \text{ cm}^3$ para os T4 ($p < 0,0001$). As taxas de controle locorregional foram: 70% para todos os pacientes, 84% nos casos submetidos à laringectomia total com radioterapia adjuvante e 68% nos indivíduos selecionados para o tratamento quimiorradioterápico. Não houve associação entre o volume tumoral e o controle local, locorregional ou SG nos tumores T4. Entre os pacientes tratados com radioterapia exclusiva, uma tendência não significativa foi observada entre o VT e o controle local do CL. Apenas no grupo submetido à preservação de órgãos houve um impacto significativo do VT nos índices de RL ($p=0,028$).

Desse modo, após a revisão acima exposta, conclui-se que o VT pode ser incorporado na prática clínica, durante o estadiamento radiológico dos portadores de CL, como fator prognóstico, no intuito de prever a resposta à terapêutica inicialmente proposta ao doente avaliado. Tais publicações apresentam algumas limitações, sendo as principais a heterogeneidade da

amostra atrelada ao tipo de estudo (coortes retrospectivas) e aos diferentes métodos de reconstrução e mensuração do VT.

O presente estudo visa reconhecer o cálculo do VT, em tomografias pré-operatórias de pacientes com CL estágio avançado e com indicação à conduta cirúrgica, como índice de estimativa de recidiva tumoral, sobrevida global e livre de doença, auxiliando a equipe médica na elaboração da melhor abordagem oncológica nesses pacientes.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

4.1. Ética

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), sob o número 1.944.608 (Anexo A).

4.2. Análise dos pacientes

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, no qual foram avaliados pacientes consecutivos submetidos ao tratamento cirúrgico para CL (laringectomia total ou parcial), atendidos no ICESP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2008 a 2017.

4.2.1. Critérios de inclusão

- Pacientes submetidos à ressecção do tumor primário de laringe com ou sem esvaziamento cervical, como tratamento primário;
- Diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas;
- Estadiamento TNM: T3 ou T4a; N0/1/2/3 (conforme a 7^a Edição do AJCC);
- Seguimento clínico por, pelo menos, dois anos na instituição.

4.2.1. Critérios de exclusão

- Tratamento primário em outra instituição;
- Realização prévia de tratamento do mesmo tumor;
- Ausência de dados dos exames de imagem do pré-operatório;
- Tumores sincrônicos em sítio de cabeça e pescoço;
- Radioterapia prévia por outros tumores da região de cabeça e pescoço.

4.3. Coleta de dados

Foi realizado um estudo retrospectivo com pacientes tratados para CL, pela análise dos seus prontuários. Os seguintes dados compuseram uma tabela:

- Idade ao diagnóstico (em anos);
- Tabagismo (sim ou não);
- Etilismo (sim ou não);
- Localização primária do tumor: supraglote, glote, infraglote ou transglótico;
- Estádio do tumor primário T pré-tratamento;
- Estádio do pescoço N pré-tratamento;
- Volume tumoral calculado em tomografia computadorizada pré-tratamento;

- Desfecho em dois anos: vivo sem evidência de doença, vivo com doença, morte pelo câncer e morte por outra causa.

Foram calculadas as taxas de RL, SG e SLD.

Realizou-se as reconstruções volumétricas das imagens adquiridas em aparelhos de TC de multidetectores antes ou após o uso do meio de contraste iodado endovenoso. As reformatações multiplanares e volumétricas foram realizadas com o software IntelliSpace PACS Enterprise, versão 4.4.541.1, pelo Philips Package Manager, manualmente e individualmente por um único radiologista, que não conhecia o desfecho oncológico dos pacientes analisados.

As imagens foram recuperadas do arquivo de imagens do sistema de comunicação e comunicação (PACS). A área do tumor foi delimitada pelo radiologista, sequencialmente, em cada imagem axial da TC laríngea. O VT foi obtido calculando o produto da soma da área tumoral pela espessura do corte tomográfico. A Figura 1 demonstra a mensuração volumétrica tridimensional realizada em um dos casos avaliados.

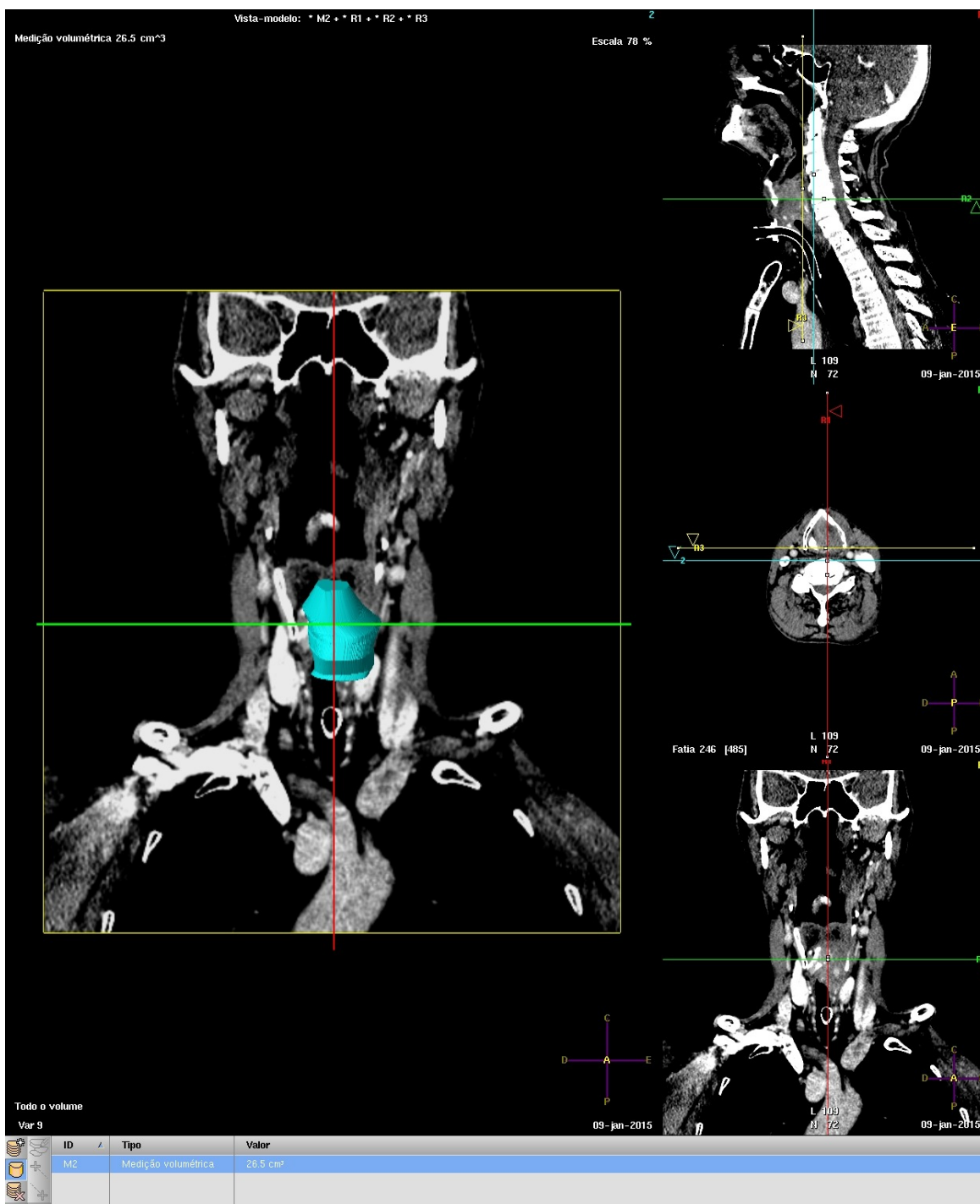


Figura 1. Cortes tomográficos nos eixos sagital, axial e coronal, demonstrando a mensuração do VT por delimitação manual do tumor, com posterior reconstrução tridimensional.

4.4. Análise Estatística

Os valores obtidos pelo estudo de cada variável quantitativa foram organizados e descritos pela média e pelo desvio padrão ou erro padrão. Para as qualitativas foram utilizadas frequências absolutas e relativas. Os valores de corte do VT foram estabelecidos pela análise de curva ROC (Receiver Operator Characteristics), pelo índice de Younden. O método de regressão de Cox com o cálculo do hazard ratio (HR), com o respectivo intervalo de confiança 95% (IC95%), foi empregado na análise univariada.

As variáveis que apresentaram $p < 0,1$ na análise univariada foram submetidas à análise multivariada. Curvas de Kaplan-Meier foram utilizadas para evidenciar diferenças nas análises de sobrevivência e o teste de Log-Rank foi empregado na comparação entre as curvas, quando necessário. Em todas as análises foi utilizado o programa estatístico SPSS® versão 24.0 (SPSS® Inc; Illinois, USA) e em todas as comparações se adotou o nível de significância estatística inferior a 5% ($p \leq 0.05$).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Características dos pacientes

Participaram deste estudo 145 pacientes portadores de CL estágio T3 e T4, que foram submetidos ao tratamento cirúrgico (laringectomia total ou parcial com ou sem esvaziamento cervical), entre os anos de 2008 a 2017. A média de idade ao diagnóstico inicial foi de 60 anos (variando entre 29-83 anos) e 122 pacientes eram do sexo masculino (84,1%). A maioria dos tumores foi considerada transglótica (65,5%) já na primeira avaliação médica. No tratamento cirúrgico, a laringectomia total foi realizada em 93,8% dos pacientes. A Tabela 1 resume os dados demográficos dos pacientes incluídos neste estudo.

Tabela 1. Descrição dos dados clínico-demográficos dos 145 pacientes portadores de CL avançado submetidos à laringectomia parcial ou total.

Dados	n (%)
Sexo	
Masculino	122 (84,1)
Feminino	23 (15,9)
Idade (anos)	
Média	60
Variação	29 - 83
Tabagismo	
Positivo	132 (91,0)
Negativo	13 (9,0)
Etilismo	
Positivo	111 (76,6)
Negativo	34 (23,4)
Localização primária	
Glote	29 (20,0)
Supraglote	20 (13,8)
Subglote	1 (0,7)
Transglótico	95 (65,5)
Procedimento realizado	
Laringectomia Total	136 (93,8)
Laringectomia Parcial	9 (6,2)
Estadiamento T patológico	
T3	42 (25,3)
T4	103 (62,0)
Estadiamento N patológico	
N0	70 (48,3)
N1	15 (10,3)
N2	55 (37,9)
N3	3 (2,1)
Sem esvaziamento	2 (1,4)
Invasão perineural	
Presente	56 (38,6)
Ausente	89 (61,4)
Invasão angiolímfática	
Presente	46 (31,7)
Ausente	98 (67,6)
Margem cirúrgica	
Livre	107 (73,8)
Comprometida	38 (26,2)

5.2. Cálculo do volume tumoral

O VT médio de todos os 145 pacientes foi de $23,0 \pm 16,4 \text{ cm}^3$. Após a análise estatística, estabeleceu-se um ponto de corte para o VT de $14,2 \text{ cm}^3$, a partir do qual há piora nos índices de SG (sensibilidade: 0,745 e especificidade: 0,456) e SLD (sensibilidade: 0,750 e especificidade: 0,422).

5.3. Avaliação prognóstica baseada no volume tumoral

O tempo médio de seguimento dos pacientes foi de 32,2 meses (variando entre 0-88 meses). A SG foi de 62,1%, enquanto a SLD foi de 65,5%. Na análise univariada, o VT maior que $14,2 \text{ cm}^3$ esteve associado com o índice maior de metástases a distância (HR: 2,57; IC95% 1,02-6,47, $p=0,045$), além de piores taxas de SG (HR 2,25; IC95% 1,22-4,13, $p=0,009$) e SLD (HR 2,26; IC95% 1,06-4,81, $p=0,035$). As Figuras 2, 3 e 4 demonstram a curva Kaplan-Meyer dos quesitos descritos.

Na análise multivariada, o VT não demonstrou relação estatística com a SLD (HR 1,31; IC95% 0,52-3,32, $p=0,569$). Nota-se uma menor SG nos pacientes com $\text{VT} > 14,2 \text{ cm}^3$, no entanto, não foi encontrada diferença significativa (HR 2,01; IC95% 0,89-4,57, $p=0,094$).

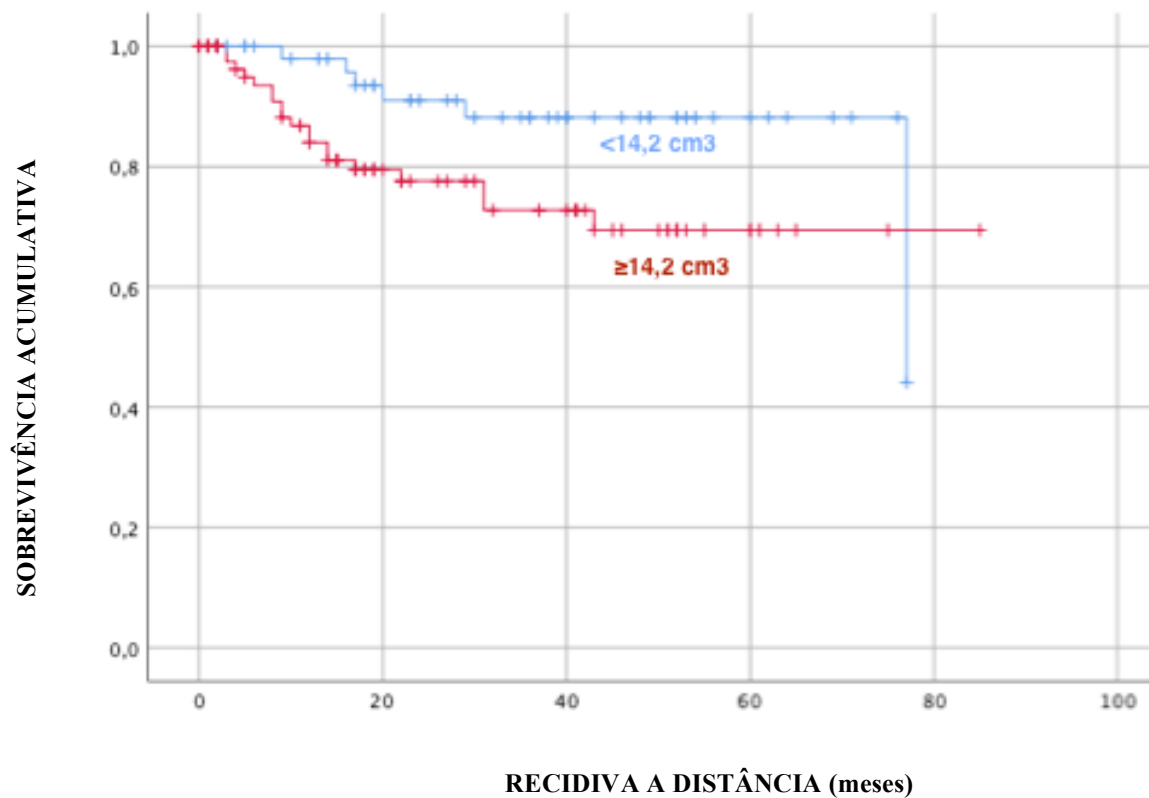


Figura 2. Curva Kaplan Meier demonstrando a relação entre o tempo de recidiva (presença de metástase) a distância para os 145 pacientes portadores de neoplasia laríngea com VT $\geq 14,2 \text{ cm}^3$ e VT $< 14,2 \text{ cm}^3$.

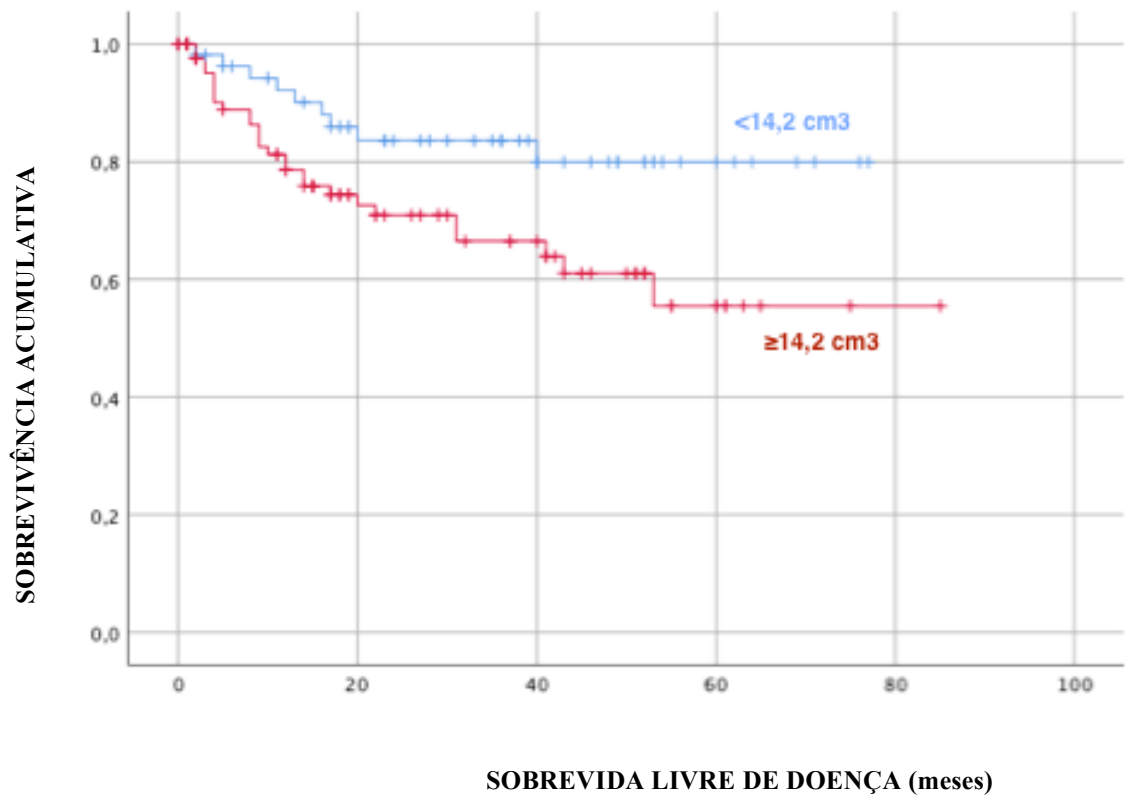


Figura 3. Curva Kaplan Meier descrevendo a sobrevida livre de doença dos 145 pacientes portadores de neoplasia laríngea com VT $\geq 14,2$ cm³ e VT < 14,2 cm³.

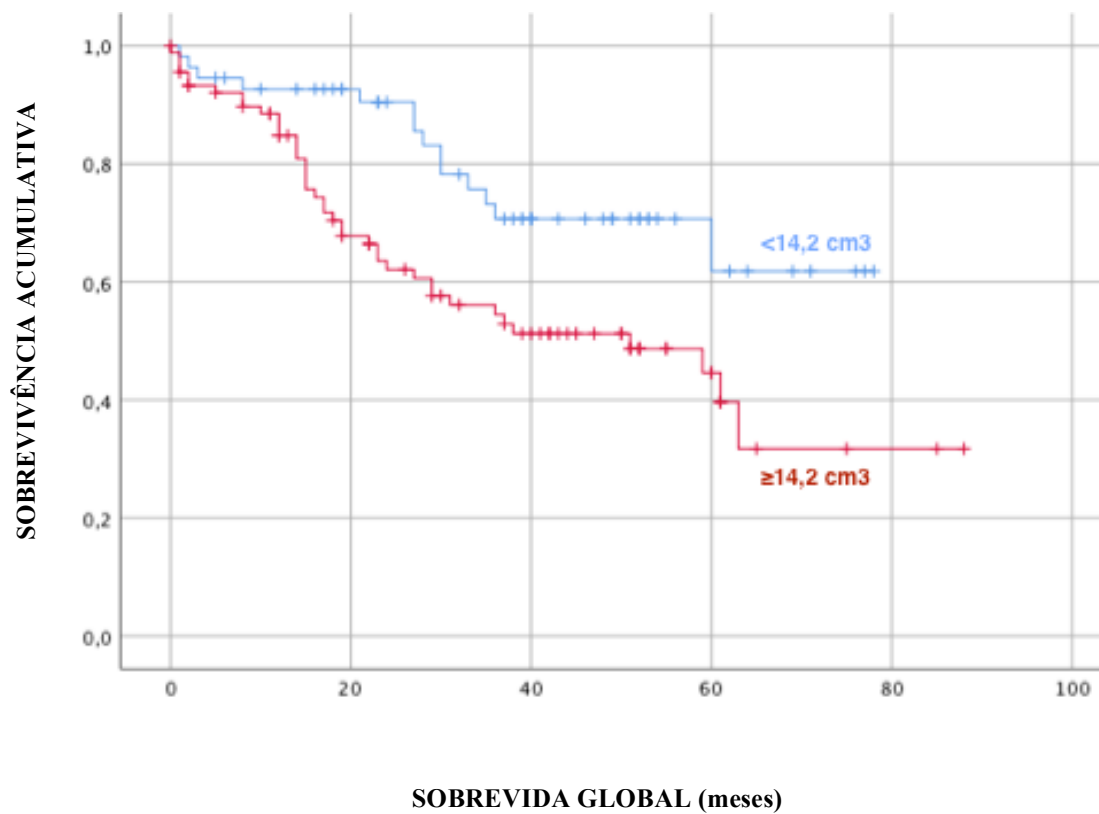


Figura 4. Curva Kaplan Meier descrevendo a sobrevida global dos 145 pacientes portadores de neoplasia laríngea com VT $\geq 14,2 \text{ cm}^3$ e VT $< 14,2 \text{ cm}^3$.

5.4. Outros fatores prognósticos associados à sobrevida

Considerando a SLD e a SG, na análise univariada, os seguintes fatores demonstraram estar associados: presença de metástases linfonodais ($p < 0,001$ e $p = 0,043$, respectivamente) e invasão perineural ($p = 0,001$ e $p = 0,004$, respectivamente). A presença de margens comprometidas e invasão angiolinfática obtiveram associação estatística apenas para a SLD ($p = 0,019$ e $p < 0,001$, respectivamente).

Já na análise multivariada, apenas a invasão angiolinfática se apresentou como pior prognóstico para os pacientes portadores de CL ($p = 0,002$). Todos os dados sobre os desfechos de sobrevida estão resumidos nas Tabela 2 e 3.

Tabela 2. Análise univariada e multivariada de fatores correlacionados à sobrevida global (SG).

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	p	HR	p	HR
VT > 14,2cm ³	0,009	2,25 (1,23-4,11)	0,094	2,02 (0,89-4,58)
Tabagismo	0,074	0,48 (0,22-1,07)	0,543	0,64 (0,15-2,72)
Metástases cervicais	0,043	1,74 (1,02-2,97)	0,915	0,95 (0,41-2,25)
Margens comprometidas	0,222	1,45 (0,80-2,64)	-	-
Invasão perineural	0,004	2,20 (1,29-3,74)	0,254	1,58 (0,72-3,47)
Invasão angiolinfática	0,052	1,73 (0,99-3,02)	0,061	2,02 (0,97-4,21)

Tabela 3. Análise univariada e multivariada de fatores correlacionado à sobrevida livre de doença (SLD).

Variável	Análise Univariada		Análise Multivariada	
	p	HR	p	HR
VT > 14,2 cm ³	0,035	2,26 (1,06-4,81)	0,569	1,31 (0,52-3,32)
Tabagismo	0,152	0,50 (0,19-1,29)	-	
Metástases cervicais	<0,001	7,37 (3,06-17,78)	-	
Margens comprometidas	0,019	2,27 (1,14-4,50)	0,685	1,21 (0,48-3,06)
Invasão perineural	0,001	3,02 (1,56-5,87)	0,324	1,52 (0,66-3,50)
Invasão angiolinfática	<0,001	3,90 (2,01-7,57)	0,002	4,17 (1,70-10,22)

5.5. Subgrupo de pacientes com CL estágio T4

Analisou-se isoladamente apenas o subgrupo de pacientes com CL estágio T4 (AJCC). Foram avaliados 103 pacientes, com seguimento de pelo menos 2 anos. O VT médio dessa subpopulação foi de $28,0 \pm 21,9 \text{ cm}^3$.

Optou-se por manter, após a análise das curvas ROC referentes à recidiva local, ao SG e ao SLD, o ponto de corte para o VT em $14,2 \text{ cm}^3$. Na análise univariada, o VT maior que $14,2 \text{ cm}^3$ esteve associado com um pior índice de SG (HR 2,17; IC95% 1,07-4,41, $p=0,032$). A Figura 5 demonstra a curva Kaplan-Meier relacionada à SG.

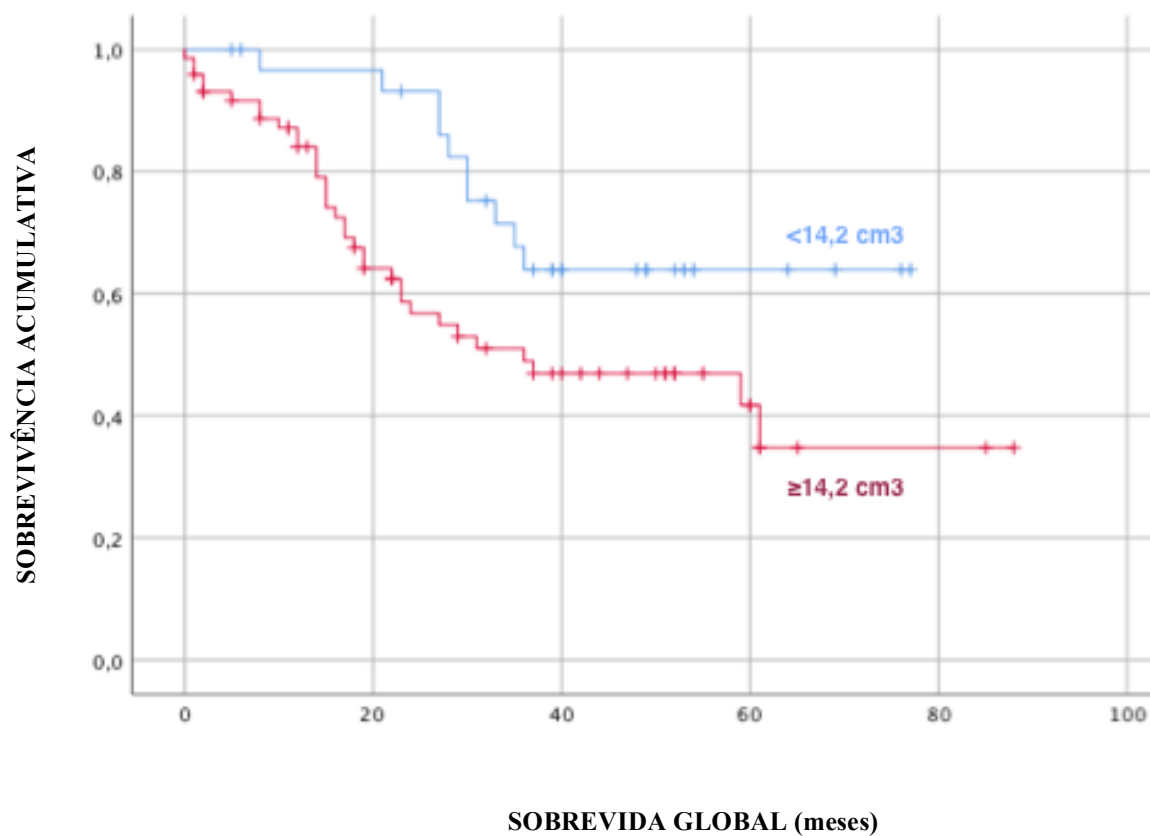


Figura 5. Curva Kaplan Meier descrevendo a sobrevida global dos 103 pacientes portadores de neoplasia laríngea estágio T4 com $VT \geq 14,2 \text{ cm}^3$ e $VT < 14,2 \text{ cm}^3$.

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A laringe tem um papel único e extremamente refinado na respiração, na fonação, funcionando como um esfíncter protetor de aspiração das vias aéreas superiores. Equilibrar essas complexas funções com o controle oncológico no tratamento dos CL é o maior desafio e o grande objetivo dos oncologistas e cirurgiões³². Desde que a primeira laringectomia total foi realizada por Theodore Billroth, em 1873, todos os esforços têm como objetivo evitar a remoção desse órgão por completo.

Por muitos anos, a laringectomia parcial e a radioterapia eram as únicas opções que poderiam preservar a laringe. Com a evolução do tratamento quimioterápico, o uso combinado com a radioterapia proporcionou um aumento dos índices de preservação laríngea, sem comprometer a sobrevida dos pacientes. Ao mesmo tempo, como alternativa cirúrgica, as laringectomias totais, procedimentos endoscópicos utilizando laser de CO₂, vêm ganhando cada vez mais espaço³³.

Controvérsias acerca da melhor modalidade terapêutica (cirurgia ou terapia de preservação de órgãos) persistem até os dias atuais. Em 2012, Stenson *et al.* publicaram uma análise de 80 pacientes com CL estágio T4 submetidos ao protocolo de quimiorradioterapia como tratamento. Os resultados após 2 anos de seguimento foram: sobrevida global - 60,0%, sobrevida livre de doença - 52,6% e laringe funcionante - 67,7%. A conclusão desse grupo foi de que a indicação de preservação de órgãos para os CL avançados pode ser efetiva, com funcionalidade laríngea e sobrevida satisfatórias⁴⁶.

Embora a segurança e a eficácia da terapêutica de preservação de órgãos em neoplasias laríngeas avançadas esteja bem estabelecida, outros estudos sugerem uma pior sobrevida com o tratamento quimiorradioterápico do que com a laringectomia total para os CL estágio IV AJCC^{47,48}. Chen *et al.* publicaram uma das maiores casuísticas, avaliando ambos os tratamentos, com 7.019 pacientes. Entre o subgrupo com neoplasia avançada (estádio IV), os indivíduos submetidos à laringectomia total obtiveram maior sobrevida quando comparados aos submetidos à radioterapia (HR: 1,18; p=0,03) ou à quimiorradioterapia (HR: 1,59; p<0,01)⁴⁷.

Grover *et al.* descreveram a avaliação de 969 pacientes com CL avançados, sendo 64% submetidos à quimiorradioterapia e 36% à laringectomia total. Ao final do seguimento, o grupo de pacientes escolhidos para a preservação de órgãos teve índice de sobrevida global inferior ao grupo submetido à cirurgia (HR 1,31, 95% IC 1,10-1,57)⁴⁸.

Em virtude dessa dúvida acerca da melhor modalidade terapêutica, diferentes autores descreveram outros possíveis fatores prognósticos a serem avaliados, ainda durante a fase de estadiamento tumoral, a fim de facilitar essa decisão. O VT é considerado um dos principais fatores, partindo-se do princípio biológico de que tumores maiores são mais agressivos⁴⁴. A probabilidade de controle tumoral é afetada negativamente pelo aumento do VT, pois é necessário um acréscimo de dose de radioterapia para esterilizar um número maior de células clonogênicas (tronco) em lesões mais volumosas⁴⁹. A importância do VT como indicador

prognóstico já foi reconhecido anteriormente para o câncer em outros órgãos, incluindo o colo do útero e o pulmão^{50,51}.

Hoebbers *et al.* descreveram, em 2008, que tumores de diferentes subsítios cérvico-faciais com VT maior que 28cm³ apresentaram piores sobrevida e controle locorregional tumoral quando submetidos ao tratamento quimiorradioterápico⁵². Plataniotis *et al.* avaliaram 101 casos de lesões em vias aéreas superiores e concluíram que neoplasias de cabeça e pescoço localmente avançadas (maiores que 22,8cm³) tiveram menor sobrevida média ao tratamento radioterápico, sugerindo que esse tratamento não deve ser considerado, de forma isolada, para tais casos⁵³.

Considerando apenas os CL avançados, Hsin *et al.* relataram que pacientes com lesões primárias com VT maior ou igual 15cm³ apresentaram piores índices de sobrevida global, sobrevida livre de doença e controle locorregional após tratamento de preservação de órgãos³². Doweck *et al.* reportaram um cutoff de 19,6 cm³, acima do qual há uma maior recorrência tumoral em pacientes com neoplasias avançadas em diferentes subsítios da cabeça e do pescoço⁵⁴.

Dejaco *et al.* relataram o estudo de 259 pacientes, dos quais 125 pacientes (48%) foram submetidos à cirurgia primária e, desses, 102 pacientes (84%) tiveram margens livres. O risco de morte aumentou 1,4% a cada acréscimo de mililitro no VT ($p < 0,001$). A sobrevida global foi melhor em pacientes tratados com cirurgia primária, se o VT fosse ≤ 12 mL ($p < 0,001$). O risco das margens envolvidas aumentou 4,5% por mililitro de VT ($p = 0,003$)¹².

O estadiamento preciso do tumor, incluindo uma avaliação cautelosa de invasão da cortical interna ou externa da cartilagem laríngea, é determinante para a tomada de decisão em pacientes com CL localmente avançado. Os tumores com extensão para a membrana cortical externa ou com extravasamento além da cartilagem tireoidiana, visualizados geralmente na TC inicial (estádio T4a pela AJCC), têm como recomendação terapêutica inicial a conduta cirúrgica (laringectomia), pois apresentam menor radiosensibilidade.

O incorreto estadiamento tumoral da imagem pré-tratamento poderia influenciar erroneamente o tratamento desses pacientes, levando-os a intervenções insuficientes ou exacerbadas. Portanto, a precisão e o valor prognóstico dos achados da TC pré-tratamento nos indivíduos com CL localmente avançados são de fundamental importância⁵⁵.

Ryu *et al.* descreveram a análise de 94 pacientes com neoplasia de hipofaringe ou laringe estágio III ou IV (AJCC) que foram submetidos à laringectomia total ou parcial, avaliando os achados da TC de estadiamento. A TC identificou em 72% dos casos a presença de invasão da cartilagem tireoidiana documentada patologicamente e em 73% dos casos a presença de extravasamento extracartilaginoso. Os valores preditivos positivos para a invasão da cartilagem tireoidiana e o extravasamento foram de 70 e 80%, respectivamente. A precisão do estadiamento clínico por imagem de TC foi de 78%. O acometimento da cartilagem tireoidiana com ou sem extravasamento na TC estão significativamente associados ao desfecho desfavorável da sobrevida livre de doença dos pacientes ($p=0,020$)⁵⁵.

Na era das terapias oncológicas multimodais, o estadiamento TNM se tornou um indicador prognóstico insuficiente. Novos marcadores estão sendo estudados em análises cada vez mais refinadas. Todavia, os seus papéis na previsão da resposta e na predição do câncer de cabeça e pescoço ainda estão em evolução. A análise combinada de diferentes marcadores biológicos que atuam em diferentes vias celulares, juntamente com exames radiológicos realizados durante a avaliação inicial do paciente, pode ser muito mais bem-sucedida na definição de categorias prognósticas de pacientes do que o estadiamento TNM isoladamente⁵⁶.

Alguns estudos quantitativos estabeleceram o valor prognóstico do VT, associado à classificação TNM, para complementar o estadiamento dos tumores cérvico-faciais. O VT não é uma característica contemplada no sistema da AJCC, mas se encontra indiretamente incorporado na mensuração dos diâmetros tumorais. Kneijens *et al.*⁴⁹ descreveram uma série com 361 indivíduos portadores de CL estádios III e IV em cavidade oral, orofaringe e hipofaringe, demonstrando que o TV foi o fator preditor, até mais importante do que a classificação TNM na evolução tumoral.

Studer *et al.*³⁸ publicaram a avaliação de 172 pacientes com neoplasias cérvico-faciais tratados com radioterapia, na qual utilizaram um sistema de estadiamento volumétrico com dois valores de corte (15 e 70 cm³). Como resultado, os autores confirmaram que o VT foi superior ao sistema TNM na predição de sobrevida, bem como permitiu estratificar pacientes de alto e baixo risco nos portadores de tumor avançado.

A reprodutibilidade dos cálculos do VT, provavelmente, é influenciada pela modalidade de imagem, além da experiência e do número de

observadores¹⁰. O exame radiológico preferido nessas casuísticas foi a TC pré-tratamento (diagnóstica) com contraste, avaliada por um único observador experiente. A precisão da TC para medir o volume de tecidos normais e/ou patológicos foi validada pela primeira vez no início dos anos 80 por vários estudos baseados na avaliação volumétrica da TC de modelos simuladores, com volume conhecido, de órgãos parenquimatosos (rins, fígado) ou tumores arredondados de fácil mensuração pelo método de deslocamento de água⁵⁷.

Preda *et al.* publicaram um relato que identificou a precisão e a reprodutibilidade da estimativa de VT de lesões da hipofaringe e laringe nas TC com múltiplos detectores. Um total de 72 medidas de VT foram relatadas por dois operadores diversos, um deles em três sessões diferentes, usando o método da soma de áreas. Os resultados foram comparados com o volume calculado por amostragem cirúrgica.

O nível de concordância entre os volumes histológico e os provenientes das TC pré-operatórias foi alto, com uma leve tendência de superestimação da avaliação na TC. A análise da variabilidade interoperador mostrou uma tendência do operador mais experiente em fazer estimativas mais precisas, mas as diferenças não foram significativas. A avaliação das três sessões diferentes do mesmo operador, mesmo sendo esse menos experiente, revelou uma boa repetibilidade⁵⁷.

Especificamente sobre os tumores de laringe, Hermans *et al.*⁵⁸ descreveram a análise de 13 lesões, sendo o VT medido repetidamente por cinco observadores independentes em quatro sessões diferentes, usando a técnica da soma de áreas. Tanto o resultado da análise entre os

observadores ($p < 0,0001$) quanto entre as sessões ($p < 0,01$), quando comparados ao VT, foram estatisticamente significativos. A variabilidade interobservador foi o componente mais importante (89,3%), sugerindo-se que a realização de medições por um único observador treinado minimizaria tal fato.

Avaliando três modalidades de métodos diagnósticos em patologias de laringe e hipofaringe, Caldas-Magalhaes *et al.*⁵⁹ publicaram uma comparação de viabilidade e validação da delimitação do VT entre a TC de alta resolução, a ressonância nuclear magnética (RNM) e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) de 10 pacientes antes da laringectomia total.

Cada indivíduo foi submetido aos três exames diagnósticos durante a fase de estadiamento tumoral. Após o procedimento cirúrgico, o espécime obtido foi cortado transversalmente em fatias de 3mm de espessura, que foram cortados com hematoxilina-eosina. O tumor foi delineado manualmente em cada fatia e, em seguida, a peça cirúrgica foi reconstruída tridimensionalmente e uma nova TC do espécime foi realizada.

Observou-se uma boa concordância entre os marcos anatômicos na amostra tridimensional e nas imagens in vivo. O VT do espécime cirúrgico foi de 7,2mL, em média. Os VT baseados em TC, RNM e PET geraram um volume médio de 14,9, 18,3 e 9,8mL e superaram o VT do espécime cirúrgico em 85%, 88% e 77%, respectivamente; embora o índice de deformidade e retração do esqueleto laríngeo durante processamento de formalização e fatiamento tenha sido descrito apenas como $3\% \pm 1\%$. Os autores justificam tal diferença pela natureza não isotrópica do tumor. A volumetria apresentou melhor concordância com a TC e com a RNM do que

com o PET, em decorrência das imprecisões de delineamento nesse último método.

Este estudo descreve uma análise retrospectiva uni-institucional, na qual os pacientes avaliados receberam abordagens terapêuticas não randomizadas, embora a instituição tenha protocolos padrão de tratamento para o CL. Essa heterogeneidade pode levar a um viés de seleção, mesmo que todos os indivíduos incluídos tenham sido submetidos à laringectomia total.

Quanto ao cálculo do VT, deve-se considerar potencial a variabilidade de medição decorrente de possível viés de delineação intraobservador, uma vez que a análise tomográfica foi feita por apenas um radiologista experiente.

Embora esse seja o maior estudo com avaliação prognóstica de uma casuística exclusivamente cirúrgica para os tumores T4a laríngeos, a ausência de comparação dos resultados com um outro grupo, da mesma instituição, submetido ao tratamento de preservação de órgãos, pode ser considerada outro fator limitante.

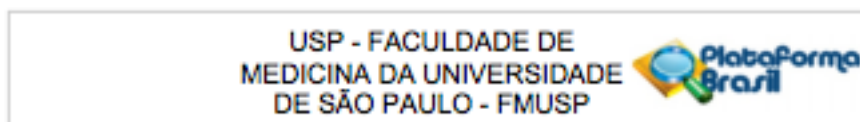
7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

Nos pacientes portadores de CL avançados (T3 e T4a) submetidos ao tratamento cirúrgico, o VT da lesão primária (medida em TC de estadiamento pré-operatório) apresentou associação estatisticamente significativa com piores índices de recidiva e sobrevida. O valor do VT deve ser considerado como fator prognóstico independente para a análise da melhor estratégia terapêutica a ser empregada no tratamento dessa neoplasia.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO A - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo sob o número 1.944.608, de 01 de março de 2017.



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Volume tumoral como fator prognóstico de câncer de laringe: revisão sistemática e análise de casos de um serviço terciário

Pesquisador: Rogério Aparecido Dedivitis

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 64634917.6.0000.0065

Instituição Proponente: FUNDACAO FACULDADE DE MEDICINA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.944.608

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto de doutorado envolvendo o estudo retrospectivo de casos tratados por câncer de laringe e a revisão sistemática do tema.

O CL é uma neoplasia de comportamento agressivo, relativamente frequente na população mundial. Nos últimos anos, o CL é o único tumor em que a curva de sobrevida frente aos diferentes tratamentos oferecidos não apresentou melhora. Deste modo, a melhor caracterização durante o estadiamento, incluindo o cálculo do volume tumoral, pode colaborar com a decisão terapêutica (cirúrgica ou de preservação de órgãos), a fim de propiciar melhor prognóstico para o paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o valor prognóstico do volume tumoral em diferentes subtipos laríngeos, considerando os índices de recidiva tumoral, taxa de sobrevida livre

de doença e de sobrevida global em pacientes com neoplasia laríngea tratados entre 2008 e 2014.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos descritos considerando-se o levantamento de prontuário de pacientes já tratados.

Os benefícios esperados envolvem a possibilidade de tratamento direcionado considerando-se que a medida do volume tumoral dos tumores de laringe pode estabelecer uma previsão de sobrevida

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21ª andar sala 36
 Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-903
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)3823-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

USP - FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO - FMUSP



Continuação do Parecer: 1.944.608

e recidiva da doença.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto bem delineado que visa estabelecer um cut-off para o volume de tumor laríngeo, a partir do qual a curva de recidiva e sobrevida de doença pioram consideravelmente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Solicita a dispensa do TCLE por se tratar de levantamento de prontuário.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto bem delineado de interesse clínico e científico.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_858191.pdf	10/02/2017 09:46:12		Aceito
Outros	aprovacaoPI.pdf	10/02/2017 09:45:05	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	anexoII.pdf	10/02/2017 09:44:20	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Outros	isencaoTCLE.pdf	10/02/2017 09:41:49	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investidor	Projetodoutorado.pdf	10/02/2017 09:39:00	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	10/02/2017 09:32:27	Rogério Aparecido Dedivitis	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 01 de Março de 2017

Assinado por:

Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR ARNALDO 251 21º andar sala 36
Bairro: PACAEMBU CEP: 01.246-900
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)3893-4401 E-mail: cep_fm@usp.br

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Câncer de laringe [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2020 [citado 12 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-laringe>
2. Laryngeal Cancer - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [citado 22 de janeiro de 2019]. Disponível em: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>
3. Rettig E, D'Souza G. Epidemiology of head and neck cancer. *Surg Oncol Clin*. 2015;24(3):379–96.
4. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580–93.
5. Hernandez B, Goodman M, Lynch C, Cozen W, Unger E, Steinau M, Thompson T, Saber M, Altekruse S, Lyu C, Saraiya M. Human papillomavirus prevalence in invasive laryngeal cancer in the United States. *PLoS One*. 2014;29(9):e115931.
6. Hermans R. Staging of laryngeal and hypopharyngeal cancer: value of imaging studies. *Eur Radiol*. 2006;16(11):2386–400.
7. Mukherji S, O'Brien S, Gerstle R, Weissler M, Shockley W, Stone J. The ability of tumor volume to predict local control in surgically treated squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Head Neck*. 2000;22(3):282-7

8. Brüning R, Sturm C, Hong C, Wollenberg B, Schöpf U, Becker C, Reiser M. The diagnosis of stages T1 and T2 in laryngeal carcinoma with multislice spiral CT. *Radiol.* 1999;39(11):939–42.
9. Freeman D, Mancuso A, Parsons J, Mendenhall W, Million R. Irradiation alone for supraglottic larynx carcinoma: can CT findings predict treatment results? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19(2):485–90.
10. Mendenhall W, Mancuso A, Strojjan P, Beitler J, Suarez C, Lee T, Langendijk J, Corry J, Eisbruch A, Rinaldo A, Ferlito A. Impact of primary tumor volume on local control after definitive radiotherapy for head and neck cancer. *Head Neck.* 2014;36(9):1363–7.
11. Blitz A, Aygun N. Radiologic Evaluation of Larynx Cancer. *Otolaryngol Clin N Am.* 2008;697–713.
12. Dejaco D, Steinbichler T, Schartinger V, Fischer N, Anegg M, Dudas J, Posch A, Widmann G, Riechelmann H. Prognostic value of tumor volume in patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with primary surgery. *Head Neck.* 2018;40(4):728–39.
13. Lee W, Mancuso A, Saleh E, Mendenhall W, Parsons J, Million R. Can pretreatment computed tomography findings predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiotherapy alone? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;25(4):683–7.
14. Timmermans A, Lange C, de Bois J, van Werkhoven E, Hamming-Vrieze O, Hilgers F, van den Brekel M. Tumor volume as a prognostic factor for local control and overall survival in advanced larynx cancer. *The Laryngoscope.* 2016;126(2):E60-67.

15. Strongin A, Yovino S, Taylor R, Wolf J, Cullen K, Zimrin A, Strome S, Regine W, Suntharalingam M. Primary tumor volume is an important predictor of clinical outcomes among patients with locally advanced squamous cell cancer of the head and neck treated with definitive chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(5):1823–30.
16. Chufal K, Rastogi M, Srivastava M, Pant M, Bhatt M, Srivastava K. Analysis of prognostic variables among patients with locally advanced head and neck cancer treated with late chemo-intensification protocol: impact of nodal density and total tumor volume. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(9):537–46.
17. Johnson C, Khandelwal S, Schmidt-Ullrich R, Ravalese J, Wazer D. The influence of quantitative tumor volume measurements on local control in advanced head and neck cancer using concomitant boost accelerated superfractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32(3):635–41.
18. Chen S, Yang S, Liang J, Tsai M, Shiau A, Lin F. Value of computed tomography-based tumor volume as a predictor of outcomes in hypopharyngeal cancer after treatment with definitive radiotherapy. *The Laryngoscope.* 2006;116(11):2012–7.
19. Fletcher G. *Textbook of Radiotherapy.*
20. Kurek R, Kalogera-Fountzila A, Muskalla K, Dafni U, Schnabel T, Kober B, Röddiger S, Martin T, Fountzilas G, Zamboglou N. Usefulness of tumor volumetry as a prognostic factor of survival in head and neck cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI.* 2003;179(5):292–7.
21. Mukherji S, Toledano A, Beldon C, Schmalfuss I, Cooper J, Sicks J, Amdur R, Sailer S, Loevner L, Kousouboris P, Ang K. Interobserver reliability

of computed tomography-derived primary tumor volume measurement in patients with supraglottic carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2616–22.

22. Rutkowski T. Impact of initial tumor volume on radiotherapy outcome in patients with T2 glottic cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI*. 2014;190(5):480–4.

23. van Bockel L, Monninkhof E, Pameijer F, Terhaard C. Importance of tumor volume in supraglottic and glottic laryngeal carcinoma. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft AI*. 2013;189(12):1009–14.

24. Lin C, Santos ABO, Silva E, Matos L, Moyses R, Kulcsar M, Pinto F, Brandão L, Cernea C. Tumor volume as an independent predictive factor of worse survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2017;39(5):960–4.

25. Crescenzi D, Laus M, Radici M, Croce A. TNM classification of the oral cavity carcinomas: some suggested modifications. *Otolaryngol Pol Pol Otolaryngol*. 2015;69(4):18–27.

26. Dibble E, Alvarez A, Truong M, Mercier G, Cook E, Subramaniam R. ¹⁸F-FDG metabolic tumor volume and total glycolytic activity of oral cavity and oropharyngeal squamous cell cancer: adding value to clinical staging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2012;53(5):709–15.

27. Kang C, Lin C, Wang H, Fan K, Ng S, Lee L, Chen I, Huang S, Liao C, Yan T. The number of pathologically positive lymph nodes and pathological tumor depth predicts prognosis in patients with poorly differentiated squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4):e223-230.

28. Mücke T, Mitchell D, Ritschl L, Tannapfel A, Wolff K, Kesting M, Loeffelbein D, Kanatas A. Influence of tumor volume on survival in patients with oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(6):1007–11.
29. Rutkowski T, Wygoda A, Skłodowski K, Hejduk B, Rutkowski R, Kołosza Z, Maciejewski B. Prognostic role of tumor volume for radiotherapy outcome in patient with T2 laryngeal cancer. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al*. 2013;189(10):861–6.
30. Hermans R, Van den Bogaert W, Rijnders A, Baert A. Value of computed tomography as outcome predictor of supraglottic squamous cell carcinoma treated by definitive radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(4):755–65.
31. Yang C, Kim D, Lee J, Roh J, Choi S, Nam S, Kim S. Prognostic value of total tumor volume in advanced-stage laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *J Surg Oncol*. 2013;108(8):509–15.
32. Hsin L, Fang T, Tsang N, Chin S, Yen T, Li H, Liao C, Chen I. Tumor volumetry as a prognostic factor in the management of T4a laryngeal cancer. *The Laryngoscope*. 2014;124(5):1134–40.
33. Lefebvre J. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):747–55.
34. Lefebvre J, Andry G, Chevalier D, Luboinski B, Collette L, Traissac L, de Raucort D, Langendijk J. Laryngeal preservation with induction chemotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma: 10-year results of EORTC trial 24891. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012;23(10):2708–14.

35. Kogelnik H, Fletcher G, Jesse R. Clinical course of patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts with no evidence of disease 5 years after initial treatment. *Radiology*. 1975;115(2):423–7.
36. Beckmann EC. CT scanning the early days. *Br J Radiol*. 2006;79(937):5–8.
37. Bierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition [Internet]. 8a. edição. 2016 [citado 5 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263562>
38. Studer G, Lütolf U, El-Bassiouni M, Rousson V, Glanzmann C. Volumetric staging (VS) is superior to TNM and AJCC staging in predicting outcome of head and neck cancer treated with IMRT. *Acta Oncol*. 2007;46(3):386–94.
39. Pameijer F, Mancuso A, Mendenhall W, Parsons J, Kubilis P. Can pretreatment computed tomography predict local control in T3 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37(5):1011–21.
40. Pameijer F, Hermans R, Mancuso A, Mendenhall W, Parsons J, Stringer S, Kubilis P, van Tinteren H. Pre- and post-radiotherapy computed tomography in laryngeal cancer: imaging-based prediction of local failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45(2):359–66.
41. Mancuso A, Mukherji S, Schmalfluss I, Mendenhall W, Parsons J, Pameijer F, Hermans R, Kubilis P. Preradiotherapy computed tomography as

a predictor of local control in supraglottic carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999;17(2):631–7.

42. Murakami R, Furusawa M, Baba Y, Nishimura R, Katsura F, Eura M, Masuyama K, Takahashi M. Dynamic helical CT of T1 and T2 glottic carcinomas: predictive value for local control with radiation therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(7):1320–6.

43. Mendenhall W, Morris C, Amdur R, Hinerman R, Mancuso A. Parameters that predict local control after definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2003;25(7):535–42.

44. Shiao J, Mohamed A, Messer J, Hutcheson K, Johnson J, Enderling H, Kamal M, Warren B, Pham B, Morrison W, Zafereo M, Hessel A, Lai S, Kies M, Gunn G, Phan J, Frank S, Beadle B, Weber R, Lewin J, Rosenthal D, Fuller C. Quantitative pretreatment CT volumetry: Association with oncologic outcomes in patients with T4a squamous carcinoma of the larynx. *Head Neck*. 2017;39(8):1609–20.

45. Mukherji S, Mancuso A, Mendenhall W, Kotzur I, Kubilis P. Can pretreatment CT predict local control of T2 glottic carcinomas treated with radiation therapy alone? *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16(4):655–62.

46. Stenson K, Maccracken E, Kunnavakkam R, Cohen E, Portugal L, Villaflor V, Seiwert T, Blair E, Haraf D, Salama J, Vokes E. Chemoradiation for patients with large-volume laryngeal cancers. *Head Neck*. 2012;34(8):1162–7.

47. Chen A, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1270–6.

48. Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, Li J, Cohen R, Ahn P, Lukens J, Chalian A, Weinstein G, O'Malley B, Lin A. 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.
49. Kneijens J, Hauptmann M, Pameijer F, Balm A, Hoebbers F, de Bois J, Kaanders J, van Herpen C, Verhoef C, Wijers O, Wiggeraad R, Buter J, Rasch C. Tumor volume as prognostic factor in chemoradiation for advanced head and neck cancer. *Head Neck.* 2011;33(3):375–82.
50. Narayan K, Fisher R, Bernshaw D. Significance of tumor volume and corpus uteri invasion in cervical cancer patients treated by radiotherapy. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2006;16(2):623–30.
51. Basaki K, Abe Y, Aoki M, Kondo H, Hatayama Y, Nakaji S. Prognostic factors for survival in stage III non-small-cell lung cancer treated with definitive radiation therapy: impact of tumor volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(2):449–54.
52. Hoebbers F, Pameijer F, de Bois J, Heemsbergen W, Balm A, Schornagel J, Rasch C. Prognostic value of primary tumor volume after concurrent chemoradiation with daily low-dose cisplatin for advanced-stage head and neck carcinoma. *Head Neck.* 2008;30(9):1216–23.
53. Plataniotis G, Theofanopoulou M, Kalogera-Fountzila A, Haritanti A, Ciuleanu E, Ghilezan N, Zamboglou N, Dimitradis A, Sofroniadis I, Fountzilas G. Prognostic impact of tumor volumetry in patients with locally advanced head-and-neck carcinoma (non-nasopharyngeal) treated by radiotherapy alone or combined radiochemotherapy in a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004;59(4):1018–26.

54. Doweck I, Denys D, Robbins KT. Tumor volume predicts outcome for advanced head and neck cancer treated with targeted chemoradiotherapy. *The Laryngoscope*. 2002;112(10):1742–9.
55. Ryu I, Lee J, Roh J, Choi S, Nam S, Kim S, Cho K. Clinical implication of computed tomography findings in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the larynx and hypopharynx. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2015;272(10):2939–45.
56. Salesiotis A, Cullen K. Molecular markers predictive of response and prognosis in the patient with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: evolution of a model beyond TNM staging. *Curr Opin Oncol*. 2000;12(3):229–39.
57. Preda L, Lovati E, Chiesa F, Ansarin M, Cattaneo L, Fasani R, Giandini S, Flor N, Cornalba G, Bellomi M. Measurement by multidetector CT scan of the volume of hypopharyngeal and laryngeal tumours: accuracy and reproducibility. *Eur Radiol*. 2007;17(8):2096–102.
58. Hermans R, Feron M, Bellon E, Dupont P, Van den Bogaert W, Baert A. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: A study on intra- and interobserver variability. *Int J Radiat Oncol*. 1998;40(3):553–7.
59. Caldas-Magalhaes J, Kasperts N, Kooij N, van den Berg C, Terhaard C, Raaijmakers C, Philippens M. Validation of imaging with pathology in laryngeal cancer: accuracy of the registration methodology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(2):e289-298.

