



# Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

[www.bjorl.org](http://www.bjorl.org)



## ARTIGO ORIGINAL

### Prognostic role of resection margin in open oncologic laryngeal surgery: survival analysis of a cohort of 139 patients affected by squamous cell carcinoma<sup>☆</sup>



Carmelo Saraniti <sup>\*</sup>, Riccardo Speciale, Salvatore Gallina e Pietro Salvago

Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Biomedicina Sperimentale e Neuroscienze Cliniche (BioNeC), Sezione di Otorinolaringoiatria, Palermo, Itália

Recebido em 16 de janeiro de 2018; aceito em 25 de abril de 2018

Disponível na Internet em 20 de julho de 2019

#### KEYWORDS

Laryngeal cancer;  
Resection margin;  
Local recurrence

#### Abstract

**Introduction:** The treatment of laryngeal squamous cell carcinoma needs accurate risk stratification, in order to choose the most suitable therapy. The prognostic significance of resection margin is still highly debated, considering the contradictory results obtained in several studies regarding the survival rate of patients with a positive resection margin.

**Objective:** To evaluate the prognostic role of resection margin in terms of survival and risk of recurrence of primary tumour through survival analysis.

**Methods:** Between 2007 and 2014, 139 patients affected by laryngeal squamous cell carcinoma underwent partial or total laryngectomy and were followed for mean of  $59.44 \pm 28.65$  months. Resection margin status and other variables such as sex, age, tumour grading, pT, pN, surgical technique adopted, and post-operative radio- and/or chemotherapy were investigated as prognostic factors.

**Results:** 45.32% of patients underwent total laryngectomy, while the remaining subjects in the cohort underwent partial laryngectomy. Resection margins in 73.39% of samples were free of disease, while in 21 patients (15.1%) anatomico-pathological evaluation found one of the margins to be close; in 16 subjects (11.51%) an involved resection margin was found. Only 6 patients (4.31%) had a recurrence, which occurred in 83.33% of these patients within the first year of follow-up. Disease specific survival was 99.24% after 1 year, 92.4% after 3 years, and 85.91% at 5 years. The multivariate analysis of all covariates showed an increased mortality rate only with regard to pN (HR = 5.043;  $p = 0.015$ ) and recurrence (HR = 11.586;  $p = 0.012$ ). Resection margin did not result an independent predictor (HR = 0.757;  $p = 0.653$ ).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2018.04.012>

<sup>☆</sup> Como citar este artigo: Saraniti C, Speciale R, Gallina S, Salvago P. Prognostic role of resection margin in open oncologic laryngeal surgery: survival analysis of a cohort of 139 patients affected by squamous cell carcinoma. Braz J Otorhinolaryngol. 2019;85:603–10.

<sup>\*</sup> Autor para correspondência.

E-mail: [carmelosaraniti@hotmail.com](mailto:carmelosaraniti@hotmail.com) (C. Saraniti).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

## PALAVRAS-CHAVE

Câncer de laringe;  
Margem de  
ressecção;  
Recidiva local

**Conclusions:** Our study did not recognize resection margin as an independent prognostic factor; most previously published papers lack unanimous, methodological choices, and the cohorts of patients analyzed are not easy to compare. To reach a unanimous agreement regarding the prognostic value of resection margins, it would be necessary to carry out meta-analyses on studies sharing definition of resection margin, methodology and post-operative therapeutic choices.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Papel prognóstico da margem de ressecção em cirurgia oncológica aberta de laringe: análise de sobrevida de uma coorte de 139 pacientes com carcinoma de células escamosas

### Resumo

**Introdução:** O tratamento do carcinoma de células escamosas de laringe necessita de uma estratificação precisa do risco, para a escolha da terapia mais adequada. O significado prognóstico da margem de ressecção ainda é motivo de debate, considerando-se os resultados contraditórios obtidos em vários estudos sobre a taxa de sobrevida de pacientes com margem de ressecção positiva.

**Objetivo:** Avaliar o papel prognóstico da margem de ressecção em termos de sobrevida e risco de recorrência de tumor primário através da análise de sobrevida.

**Método:** Entre 2007 e 2014, 139 pacientes com carcinoma de células escamosas de laringe foram submetidos à laringectomia parcial ou total e foram acompanhados por um tempo médio de  $59,44 \pm 28,65$  meses. O status de margem de ressecção e outras variáveis, como sexo, idade, grau do tumor, pT, pN, técnica cirúrgica adotada e radio- e/ou quimioterapia pós-operatória, foram investigados como fatores prognósticos.

**Resultados:** Dos pacientes, 45,32% foram submetidos à laringectomia total, enquanto os demais foram submetidos à laringectomia parcial. As margens de ressecção em 73,39% das amostras estavam livres, enquanto em 21 pacientes (15,1%) a avaliação anatomopatológica encontrou uma das margens próxima e 16 indivíduos (11,51%) apresentaram margem de ressecção comprometida. Apenas seis pacientes (4,31%) apresentaram recidiva, o que ocorreu em 83,33% desses pacientes no primeiro ano de seguimento. A sobrevida doença-específica foi de 99,24% em um ano, 92,4% em três anos e 85,91% em cinco anos. A análise multivariada de todas as covariáveis mostrou um aumento na taxa de mortalidade apenas em relação à pN (HR = 5,043;  $p = 0,015$ ) e recidiva (HR = 11,586;  $p = 0,012$ ). A margem de ressecção não demonstrou ser um preditor independente (HR = 0,757;  $p = 0,653$ ).

**Conclusões:** Nosso estudo não identificou a margem de ressecção como fator prognóstico independente; a maioria dos artigos publicados anteriormente não tem escolhas metodológicas unânimes e as coortes de pacientes analisados não são fáceis de comparar. Para chegar a uma concordância unânime em relação ao valor prognóstico da margem de ressecção, seria necessário fazer metanálises em estudos que compartilham a definição da margem de ressecção, metodologia e escolhas terapêuticas pós-operatórias.

© 2018 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## Introdução

Na Itália, o carcinoma de células escamosas de laringe (CCEL) tem uma incidência anual de sete casos por 100.000 habitantes (AIOM 2016) e, de acordo com dados reportados pelo ISTAT, o Instituto Italiano de Estatística, 1.548 pacientes morreram devido ao CCEL em 2013. A maioria dos pacientes tinha entre 60 e 80 anos e a razão homens/mulheres variou de 4:1 a 20:1, com base nos históricos dos casos.<sup>1</sup>

Até hoje, a taxa de sobrevida relativa em cinco anos na Itália é de 68,9% (67,7% – 70,2%), superior à média europeia (58,9%), que é significativamente afetada pela variabilidade geográfica e particularmente por uma menor taxa de sobrevida observada nos países da Europa Oriental.

Vários fatores de risco estão envolvidos na patogênese do CCEL, os dois principais são indiscutivelmente o consumo de cigarros e o de álcool.<sup>2</sup>

O tratamento da CCEL precisa de uma estratificação precisa de risco, para que se possa escolher a terapia

mais adequada, prever todos os possíveis desfechos clínicos. Além disso, o conhecimento dos fatores prognósticos pós-cirúrgicos pode afetar positivamente as estratégias pós-operatórias e aumentar a taxa de sobrevida dos pacientes.<sup>3</sup>

Mais especificamente, o significado prognóstico da margem de ressecção (MR) ainda é uma questão controversa,<sup>4</sup> se considerarmos os resultados contraditórios obtidos em vários estudos sobre a taxa de sobrevida de pacientes com MR positiva, especialmente após serem submetidos à radioterapia adjuvante.<sup>5-7</sup>

O principal objetivo deste estudo foi avaliar o papel prognóstico da MR em termos de sobrevida e risco de recorrência do tumor primário (T) através da análise de sobrevida.

## Método

Foi feita uma coleta retrospectiva de dados de 139 pacientes com CCEL, internados e tratados em nosso departamento entre 1º de janeiro de 2007 e 30 de abril de 2014. A aprovação para este estudo retrospectivo foi obtida do comitê de ética local (nº 11/2017).

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica completa, inclusive videolaringoscopia com fibra óptica, exames de sangue de rotina, teste de função pulmonar, radiografia e/ou tomografia computadorizada (TC) de tórax, TC cervical com e sem contraste.

O diagnóstico de CCEL foi confirmado através de biópsia feita durante a microlaringoscopia de suspensão. Os indivíduos excluídos do nosso estudo foram aqueles tratados com cirurgia robótica transoral ou com metástases distantes conhecidas, ou com tumores malignos de células não escamosas, ou que não puderam ser submetidos ao procedimento cirúrgico completo.

O estadiamento de câncer usado foi o critério TNM aprovado pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (2010).<sup>8</sup>

As indicações cirúrgicas para laringectomia horizontal parcial aberta (do inglês *open partial horizontal laryngectomy* [OPHL], tipos I, IIa e IIb) ou laringectomia total consideraram pacientes com CCEL cT<sub>1-4a</sub>N<sub>0-2c</sub>M<sub>0</sub>, que concordaram em ser tratados cirurgicamente; em 134 (96,4%) pacientes, a laringectomia envolveu dissecação cervical seletiva (DCS) mono e bilaterais nos níveis II, III e IV. Todos os pacientes submetidos à cirurgia parcial, e que apresentaram recidiva, foram submetidos à laringectomia total de resgate. Dos 71 indivíduos que tinham indicações para terapia adjuvante, oito não a receberam devido a contraindicações (por exemplo, doença cardíaca, hepática, renal e outras).

Os relatos sobre os achados histopatológicos para cada amostra obtida durante a cirurgia incluíram uma descrição macroscópica precisa, que especificou o local anatômico da amostra, dimensões e características de cada amostra, localização do tumor com uma descrição das estruturas anatômicas envolvidas, uma descrição do procedimento DCS, se feito, que especificou o número e o tamanho dos linfonodos encontrados e o envolvimento, se houvesse, das estruturas anatômicas adjacentes, como a glândula submandibular, o músculo esternocleidomastóideo e a veia jugular.

As características diagnósticas/microscópicas também incluíram o tipo histológico, grau e tamanho do tumor; a presença ou ausência de invasão perineural vascular

também foi assinalada, bem como a infiltração de estruturas anatômicas específicas para os diversos sítios.

A avaliação das MR, adequadamente suturadas, foi feita em amostras obtidas por exérese. As margens foram classificadas como "livres" (sem tumor na margem ou próxima a ela), "próximas" (tumor a menos de 5 mm da margem de corte) ou "comprometidas" (tumor na margem de corte).<sup>9</sup> Uma margem comprometida ou próxima foi considerada positiva; uma margem livre foi classificada como negativa.

As variáveis relatadas no conjunto de dados para cada paciente foram sexo, idade, classificação do tumor, pT, pN, técnica cirúrgica adotada, status da MR, radioterapia e/ou quimioterapia pós-operatória; as datas das intervenções cirúrgicas, detecção de recorrência, último check-up e morte causada pelo tumor sob observação também foram incluídas.

A idade foi expressa como média e desvio-padrão. Outras variáveis categóricas foram expressas como números e porcentagens. A sobrevida doença-específica (SDE) foi calculada com o método de Kaplan-Meier. Os modelos de razão de riscos proporcionais de Cox foram usados para avaliar os fatores prognósticos independentes e para o DSE. Fatores significantes obtidos com o modelo de razão proporcional de risco univariada de Cox foram incluídos no modelo de razão de riscos proporcionais de Cox multivariado, exceto para T, que foi excluído devido à multicolinearidade. Um valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo. A análise estatística foi feita com o *software* STATA.

## Resultados

Fizemos uma análise retrospectiva dos dados de uma coorte de 139 pacientes (tabela 1), 128 homens e 11 mulheres (razão entre os sexos = 11,6:1); a idade dos indivíduos incluídos no estudo variou de 42 a 87 anos (média de 63,49 ± 10,25), com maior média de idade observada ( $t = 2,28$ ;  $p = 0,023$ ) nos homens (64,07 ± 10,22 anos) em comparação às mulheres (56,81 ± 8,44 anos). Dos pacientes, 45,32% (63/139) foram submetidos à laringectomia total, enquanto os demais foram submetidos à laringectomia parcial; particularmente. Em 47 casos (33,81%), uma OPHL tipo I foi feita em 24 (17,27), Tipo IIa e Tipo IIb em cinco (3,6%).

O estadiamento anatomopatológico mostrou um tumor localmente avançado (T3-T4a) em 104 pacientes (74,82%), seis casos (4,32%) de carcinoma T1 e 29 (20,86%) do tipo T2. A DCS foi feita em 134 indivíduos; e em cinco casos não foi considerada necessária, dadas as características clínicas dos pacientes.

As margens de ressecção estavam livres em 73,39% das amostras, enquanto em 21 pacientes (15,1%) o estadiamento anatomopatológico identificou uma das margens próxima; finalmente, em 16 indivíduos (11,51%) foi encontrada uma presença microscópica de células neoplásicas em uma das margens de uma amostra obtida por meio de exérese.

Após o procedimento cirúrgico, nenhuma terapia adjuvante foi administrada a 66 pacientes; 10 indivíduos (7,19%) foram submetidos a radioterapia pós-operatória exclusiva, enquanto 63 (45,32%) receberam quimioterapia concomitante. Além disso, entre os indivíduos com MR próxima, nove casos (42,85%) receberam terapia adjuvante; a mesma terapia foi dada a 13 (81,25%) dos 16 pacientes com margem

**Tabela 1** Resumo das características clínicas da coorte

|                              | N°  | %     |                          | N°  | %     |
|------------------------------|-----|-------|--------------------------|-----|-------|
| <b>Sexo</b>                  |     |       | <b>Idade</b>             |     |       |
| M                            | 128 | 92,08 | < 65                     | 74  | 53,23 |
| F                            | 11  | 7,92  | ≥ 65                     | 65  | 46,77 |
| <b>pT</b>                    |     |       | <b>pN</b>                |     |       |
| T <sub>1</sub>               | 6   | 4,32  | N <sub>0</sub>           | 91  | 65,46 |
| T <sub>2</sub>               | 29  | 20,86 | N <sub>1</sub>           | 19  | 13,66 |
| T <sub>3</sub>               | 54  | 38,85 | N <sub>2b</sub>          | 11  | 7,91  |
| T <sub>4a</sub>              | 50  | 35,97 | N <sub>2c</sub>          | 13  | 9,35  |
|                              |     |       | N <sub>x</sub>           | 5   | 3,62  |
| <b>Grau</b>                  |     |       | <b>MR</b>                |     |       |
| G1                           | 20  | 14,38 | Livre                    | 102 | 73,39 |
| G2                           | 71  | 34,53 | Próxima                  | 21  | 15,1  |
| G3                           | 48  | 51,09 | Comprometida             | 16  | 11,51 |
| <b>Tipo de laringectomia</b> |     |       | <b>Terapia adjuvante</b> |     |       |
| OPHL Tipo I                  | 47  | 33,81 | Não                      | 66  | 47,49 |
| OPHL Tipo IIa                | 24  | 17,27 | RT                       | 10  | 7,19  |
| OPHL Tipo IIb                | 5   | 3,6   | RT+QT                    | 63  | 45,32 |
| Total                        | 63  | 45,32 |                          |     |       |

OPHL, laringectomia parcial horizontal aberta; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia.

comprometida. Todos os 43 pacientes N+ foram submetidos à radioterapia pós-operatória e apenas quatro casos (9,3%) não receberam quimioterapia concomitante.

Com exceção de 14 casos, em que o seguimento pós-operatório ocorreu após um período menor do que 12 meses, todos os demais pacientes foram acompanhados por um período médio de  $59,44 \pm 28,65$  meses (variação = 12-122).

Apenas seis pacientes (4,31%) apresentaram recidiva, a qual ocorreu em 83,33% desses pacientes no primeiro ano de seguimento. Desses, dois tinham sido submetidos à laringectomia total, um a OPHL Tipo I e três a OPHL Tipo IIa. A MR era livre em dois casos, próxima em três e comprometida em um caso. Três dos pacientes com recidiva localizada morreram durante o período de acompanhamento, cinco, 11 e 23 meses após o diagnóstico de recidiva.

A mortalidade na coorte, avaliada pela SDE, foi 99,24% após um ano, 92,4% após três anos e 85,91% em cinco anos.

A [tabela 2](#) mostra as características dos pacientes que morreram durante nosso estudo. Seis indivíduos (37,5%) tinham sido submetidos à OPHL Tipo I, quatro (25%) à OPHL Tipo IIa e seis (37,5%) à laringectomia total. Em 56,25% dos casos, os exames anatomopatológicos mostraram metástases linfonodais, enquanto um carcinoma tipo T4a foi observado em 87,5% dos indivíduos; em média, a morte ocorreu dentro de um período de  $31,93 \pm 18,89$  meses após a cirurgia.

Com relação ao pN, 37,5% dos pacientes classificados como N2b-2c foram a óbito durante o período de acompanhamento, assim como 10,52% dos casos N1 e 4,39% dos casos N0. Mais especificamente, um dos pacientes classificado como N2b-2c faleceu durante o 1º ano de acompanhamento, três entre o 2º e o 3º ano e cinco entre o 4º e o 5º ano.

Como mostrado na [tabela 3](#), uma análise multivariada de todas as covariáveis (sexo, idade, grau, pT, pN, tipo de cirurgia, status da MR, terapia adjuvante e recorrência) mostrou

um aumento na taxa de mortalidade ([figs. 1 A-B](#)) apenas com relação à pN (HR = 5,043;  $p = 0,015$ ) e recidiva (HR = 11,586;  $p = 0,012$ ). A MR não foi considerada um preditor independente (HR = 0,757;  $p = 0,653$ ); em vez disso, não parece estar associada ao risco de recorrência ( $p = 0,052$ ).

## Discussão

Um conhecimento mais profundo da embriologia, anatomia e função da laringe permitiu o desenvolvimento de uma gama mais ampla de procedimentos cirúrgicos para o tratamento do CCEL, mas ainda hoje as escolhas feitas por um cirurgião otorrinolaringológico durante uma cirurgia, ou as conclusões alcançadas por equipes multidisciplinares, inclusive oncologistas e radioterapeutas, são inevitavelmente afetadas por múltiplos fatores, alguns dos quais não podem ser levados em consideração na fase pré-operatória.

As margens de ressecção estão incluídas entre esses fatores e têm sido o foco de inúmeros estudos, os quais tentaram avaliar sua confiabilidade, do ponto de vista oncológico. Uma MR positiva é geralmente seguida, também de acordo com a condição clínica do paciente, por um aumento da exérese e/ou um tratamento pós-operatório de radioquimioterapia, com o objetivo de reduzir o risco de recorrência localizada.<sup>10</sup>

Apesar do exposto, e como demonstração da complexidade do assunto, alguns estudos não identificaram menor risco de recidiva e/ou pior sobrevida em pacientes com margem negativa, comparados a pacientes com MR positiva que não haviam recebido terapia adjuvante, mas que apenas foram acompanhados de perto.<sup>11,12</sup>

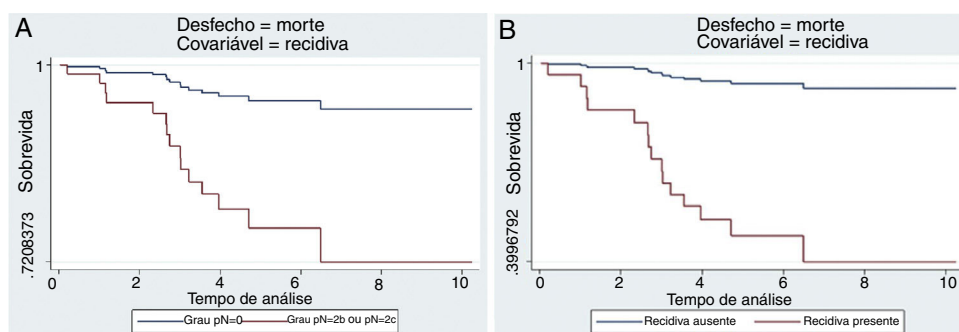
O papel potencial da MR como um preditor independente de sobrevida ainda é debatido, uma vez que não há dados definitivos disponíveis que levem em consideração a heterogeneidade dos casos de CCEL do ponto de vista de estadiamento e biomolecular.

**Tabela 2** Características dos pacientes que morreram durante o seguimento

| N  | Sexo | Idade | Grau | pT | pN | Tipo de laringectomia | MR           | RT/QT | Recidiva | Sobrevida (meses) | Cause of Death                               |
|----|------|-------|------|----|----|-----------------------|--------------|-------|----------|-------------------|----------------------------------------------|
| 1  | M    | 60    | 2    | 2  | 0  | OPHL Tipo IIa         | Livre        | Não   | Não      | 28                | Metástase a distância                        |
| 2  | M    | 62    | 3    | 3  | 2b | OPHL Tipo IIa         | Livre        | Sim   | Não      | 42                | Metástase a distância                        |
| 3  | M    | 60    | 3    | 4a | 2b | OPHL Tipo IIa         | Comprometida | Sim   | Não      | 38                | Metástase a distância                        |
| 4  | M    | 69    | 3    | 4a | 2b | OPHL Tipo IIa         | Comprometida | Sim   | Não      | 44                | Metástase a distância                        |
| 5  | F    | 55    | 2    | 2  | 2b | OPHL Tipo 1           | Próxima      | Sim   | Não      | 47                | Metástase a distância                        |
| 6  | M    | 63    | 2    | 3  | 1  | OPHL Tipo 1           | Livre        | Sim   | Não      | 77                | Metástase a distância                        |
| 7  | M    | 70    | 1    | 3  | 2c | OPHL Tipo 1           | Livre        | Sim   | Não      | 13                | Metástase a distância                        |
| 8  | M    | 51    | 3    | 3  | 0  | OPHL Tipo 1           | Livre        | Sim   | Não      | 32                | Metástase a distância                        |
| 9  | M    | 57    | 2    | 3  | 2c | OPHL Tipo 1           | Comprometida | Sim   | Não      | 36                | Metástase a distância                        |
| 10 | M    | 69    | 2    | 4a | 0  | OPHL Tipo 1           | Próxima      | Sim   | Sim      | 33                | Metástase a distância                        |
| 11 | M    | 84    | 1    | 4a | -  | Total                 | Livre        | Não   | Sim      | 13                | Recidiva periestomal e metástase a distância |
| 12 | M    | 87    | 3    | 4a | 0  | Total                 | Livre        | Não   | Sim      | 32                | Recidiva periestomal e metástase a distância |
| 13 | M    | 70    | 3    | 4a | 2b | Total                 | Livre        | Sim   | Não      | 14                | Metástase a distância                        |
| 14 | M    | 64    | 2    | 4a | 2c | Total                 | Livre        | Sim   | Não      | 2                 | Metástase a distância                        |
| 15 | M    | 75    | 2    | 4a | 1  | Total                 | Próxima      | Sim   | Não      | 36                | Metástase a distância                        |
| 16 | M    | 72    | 3    | 4a | 2c | Total                 | Livre        | Sim   | Não      | 12                | Metástase a distância                        |

**Tabela 3** Análise de sobrevida da coorte

| Desfecho = Mortalidade                                  |                         |              |                           |             |
|---------------------------------------------------------|-------------------------|--------------|---------------------------|-------------|
| Covariável (a)                                          | Análise univariada (HR) |              | Análise multivariada (HR) |             |
| <b>Sexo</b>                                             |                         |              |                           |             |
| M vs. F                                                 | HR = 1,563              | $p = 0,666$  | HR = 1,211                | $p = 0,863$ |
| <b>Idade</b>                                            |                         |              |                           |             |
| 1° ou 2° tercil vs. 3° tercil                           | HR = 2,484              | $p = 0,070$  | HR = 1,434                | $p = 0,518$ |
| <b>Grau</b>                                             |                         |              |                           |             |
| G3 vs. G1-2                                             | HR = 1,651              | $p = 0,321$  | -                         | -           |
| <b>Estágio T</b>                                        |                         |              |                           |             |
| T <sub>2-3</sub> vs. T <sub>1</sub>                     | HR = 4,12e+08           | -            | -                         | -           |
| T <sub>4a</sub> vs. T <sub>1</sub>                      | HR = 1,09e+09           | $p < 0,0001$ | -                         | -           |
| <b>Estágio N</b>                                        |                         |              |                           |             |
| N <sub>2b-2c</sub> vs. N <sub>0-1</sub>                 | HR = 7,352              | $p < 0,0001$ | HR = 5,043                | $p = 0,015$ |
| <b>Tipo de laringectomia</b>                            |                         |              |                           |             |
| OPHL Tipo I ou OPHL Tipo IIa ou Total vs. OPHL Tipo IIb | HR = 1,69e+15           | -            | -                         | -           |
| <b>MR</b>                                               |                         |              |                           |             |
| Positiva vs. negativa                                   | HR = 1,443              | $p = 0,477$  | HR = 0,757                | $p = 0,653$ |
| <b>Terapia adjuvante</b>                                |                         |              |                           |             |
| RT/QT vs. Sem terapia adjuvante                         | HR = 0,162              | $p = 0,005$  | HR = 0,209                | $p = 0,062$ |
| <b>Recidiva local</b>                                   |                         |              |                           |             |
| Recidiva vs. sem recidiva                               | HR = 6,591              | $p = 0,004$  | HR=11,586                 | $p = 0,012$ |

**Figura 1** (A e B) Sobrevida doença-específica de pacientes com diferentes pN (A) e com ou sem recorrência (B).

Uma observação atenta dos principais achados dos estudos analíticos mostrados na [tabela 4](#) indica, acima de tudo, que os casos apresentados pelos diversos autores citados não têm um denominador comum, em termos de tipo de procedimento cirúrgico e extensão local de uma neoplasia; a metade dos estudos citados, de fato, relata procedimentos cirúrgicos parciais e totais (em alguns casos, também por endoscopia) na laringe, inclusive amostras com pT1-4. Em alguns casos, a MR foi avaliada em pacientes submetidos à cirurgia de resgate após falha da radioterapia.<sup>6</sup>

A prevalência de MR positiva foi observada entre 1% e 45%, variou, na maioria dos casos, entre 10% e 17%, um percentual apenas um pouco abaixo dos 26,6% encontrados em nossa coorte.

A recidiva não foi reconhecida por todos os autores como associada à MR, independentemente do tipo de procedimento cirúrgico adotado; dos nove estudos em que essa

associação foi analisada, cinco não encontraram significância estatística, enquanto em um caso essa associação foi encontrada apenas em relação aos tumores do tipo T3-4, não em estágios iniciais ou intermediários;<sup>13</sup> de maneira análoga, nosso estudo também não encontrou uma análise estatisticamente válida ( $p = 0,052$ ).

No entanto, vale a pena ressaltar que, entre os nossos pacientes, os dois únicos casos de recidiva localizada com margem livre ocorreram em pacientes submetidos à laringectomia total para T4a (a DCS não foi feita em um caso), não seguida de terapia adjuvante, dada a idade dos pacientes, maior do que 80 anos. Como, além disso, houve recidiva periestomal, semelhante ao descrito por Basheeth et al., a MR pode não ter tido relevância.<sup>14</sup>

Em relação à análise de sobrevida feita por muitos autores, com cálculo das curvas de sobrevida geral (SG), SDE e sobrevida livre de doença (SLD), novamente não

**Tabela 4** Revisão de literatura sobre o papel prognóstico da MR

| Autores            | Ano  | Amostra | Laringectomia   | T     | R1%   | R0%   | Recorrência | SG      | SLD   | SDE     | Análise |
|--------------------|------|---------|-----------------|-------|-------|-------|-------------|---------|-------|---------|---------|
| Bradford et al.    | 1996 | 159     | Parcial e total | T1-T4 | 15,72 | 84,28 | ns          | ns      | ns    | –       | Multi   |
| Naudé et al.       | 1997 | 182     | Parcial e total | T1-T4 | 45,06 | 54,94 | 0,02        | –       | –     | ns      | Uni     |
| Bron et al.        | 2000 | 69      | LPSC            | T1-T4 | 11,59 | 88,41 | ns          | –       | –     | < 0,006 | Multi   |
| Sessions et al.    | 2002 | 200     | Parcial e total | T3    | –     | –     | –           | –       | –     | 0,04    | Uni     |
| Dufour et al.      | 2004 | 118     | LPSC            | T3    | 2,54  | 94,92 | < 0,001     | –       | –     | –       | Uni     |
| Gallo et al.       | 2004 | 253     | LPSC            | T1-T4 | 15,82 | 84,18 | 0,06        | ns      | –     | –       | Multi   |
| Yu et al.          | 2006 | 65      | Parcial e total | T3    | –     | –     | –           | ns      | –     | –       | –       |
| Sun et al.         | 2009 | 63      | LPSC e TCHEP    | T1-T4 | 17,46 | 82,54 | 0,028       | ns      | –     | –       | Multi   |
| Liu et al.         | 2009 | 221     | Parcial e total | T1-T4 | 17,65 | 82,35 | –           | 0,015   | 0,001 | –       | Multi   |
| Soudry et al.      | 2010 | 29      | Parcial e total | T1-T4 | 41,37 | 58,63 | –           | 0,035   | ns    | –       | Multi   |
| Karatzanis et al.  | 2010 | 1314    | Parcial e total | T1-T4 | 9,3   | 90,7  | –           | < 0,001 | –     | –       | Multi   |
| Liu et al.         | 2013 | 183     | Parcial         | –     | –     | –     | –           | < 0,05  | –     | –       | Multi   |
| Zhang et al.       | 2013 | 205     | Parcial e total | T1-T4 | 15,1  | 84,9  | –           | < 0,001 | –     | –       | Multi   |
| Page et al.        | 2013 | 175     | LPSC            | T1-T3 | 9,14  | 90,86 | ns          | 0,0001  | –     | –       | Multi   |
| Basheeth et al.    | 2014 | 75      | Total           | T1-T4 | 16    | 84    | < 0,001     | 0,03    | –     | 0,05    | Multi   |
| De Virgilio et al. | 2016 | 35      | Total           | T1,T2 | 0,85  | 99,15 | –           | –       | –     | ns      | Multi   |
| Eskiizmir et al.   | 2017 | 85      | Parcial e total | T3,T4 | 12,9  | 87,1  | ns          | ns      | ns    | ns      | Multi   |

LPSC, laringectomia parcial supracricóide; R0, margem negativa; R1, margem positiva; TCHEP, traquéo-cricóideo-epiglotepectomia.

há interpretação unânime quanto ao significado prognóstico da MR. Cerca de metade dos autores não encontrou diferença estatisticamente significativa nas curvas de sobrevida entre os indivíduos com MR positiva ou negativa.<sup>5,15–20</sup> Outros, pelo contrário, como Karatzanis et al. e Page et al., corroborados pela alta significância estatística observada ( $p \leq 0,0001$ ), identificaram a MR como fator prognóstico independente.<sup>21–23</sup>

Nosso estudo estaria de acordo com os resultados do primeiro grupo, mesmo que apenas em relação à SDE, uma vez que a SG não pôde ser avaliada, pois não foi possível coletar adequadamente as informações necessárias para esse sub-tipo de curva de sobrevivência. Em relação à SDE, apenas Bron et al. e Sessions et al. encontraram uma diferença estatisticamente significativa entre MR positivas e negativas, mesmo no estudo de duas coortes inteiramente diferentes (a primeira consistia em pacientes que haviam sido submetidos à laringectomia parcial supracricóide (LPSC) para T1-4 e a última incluiu também pacientes que haviam sido submetidos à laringectomia total, mas apenas para tumores T3).<sup>24,25</sup>

Alguns autores optaram por analisar a razão entre a margem e SLD, ou seja, o tempo decorrido entre o procedimento cirúrgico e a recidiva da neoplasia; apenas Liu et al. observaram efeito significativo ( $p < 0,05$ ) da MR, relacionado com a taxa de sobrevida supracitada.<sup>26</sup>

De acordo com os resultados de nossa análise estatística, que coincidiram com a maioria dos estudos citados, o pN resultou em um fator prognóstico independente, 37,5% dos pacientes N2b-2c foram a óbito durante o período de seguimento (HR = 5,043;  $p = 0,015$ ).

Além da natureza retrospectiva do estudo, que pode não incluir certos fatores de confusão, os quais poderiam influenciar os resultados, nosso estudo apresenta outros pontos fracos. Em primeiro lugar, a falta de significância de certas covariáveis poderia ser influenciada pelo tamanho da coorte e pelo número relativamente pequeno de eventos (mortes) observados; no entanto, como mostrado na [tabela 4](#), parece

evidente que cerca de metade dos autores citados relatou uma amostra de tamanho pequeno. Segundo, mesmo que a literatura esteja repleta de estudos que avaliam o papel da MR como fator prognóstico, inclusive pacientes submetidos à cirurgia laringea aberta, mas também transoral, reiteramos que os dados da análise de sobrevida a respeito de uma única técnica precisam ser fornecidos, porque a escolha da cirurgia é geralmente influenciada pelo estadiamento TNM e pode indiretamente afetar o prognóstico.

As discrepâncias observadas na comparação de dados disponíveis na literatura com os resultados obtidos a partir da análise de nossa coorte de pacientes não nos permitem tirar conclusões definitivas sobre a relação da MR com o prognóstico dos pacientes com CCEL.

Isso é amplamente explicado por uma série de pontos críticos e metodológicos, intrinsecamente ligados à definição e interpretação das MR. A avaliação das MR é o ponto de chegada de um processo multinível que envolve vários profissionais e que inclui vários aspectos no campo oncológico. Esses aspectos, por sua vez, podem ser afetados por múltiplas variáveis, que nem sempre podem ser levadas em conta, e que não são, acima de tudo, explicitamente relatadas em estudos científicos.

## Conclusão

Nosso estudo não identificou a MR como fator prognóstico independente (HR = 0,757;  $p = 0,653$ ); a maioria dos artigos publicados anteriormente não apresenta escolhas metodológicas unânimes e as coortes de pacientes analisados não são fáceis de comparar, devido às diferentes fases de estadiamento e ao tipo de laringectomia feita, consideram, diferentemente de outros autores, os critérios de seleção particularmente rígidos.

Para chegar a uma concordância consensual em relação ao valor prognóstico das MR, portanto, seria necessário fazer uma metanálise em estudos rigorosamente sobrepostos, no

que diz respeito à definição, metodologia e às escolhas terapêuticas pós-operatórias. Outra possibilidade que deve ser considerada é a busca de marcadores genéticos em uma margem, para ajudar a prever o risco de recorrência e/ou sobrevida do paciente com maior precisão, tem-se assim uma ferramenta confiável, para um manejo pós-operatório mais efetivo.<sup>27</sup>

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

- Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogios G, Hornung J, Zenk J, Velegakis GA, et al. Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottic carcinomas. *J Surg Oncol*. 2010;101:131–6.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, Shangina O, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, et al. Contribution of tobacco and alcohol to the high rates of squamous cell carcinoma of the supraglottis and glottis in Central Europe. *Am J Epidemiol*. 2007;165:814–20.
- Zhang SY, Lu ZM, Luo XN, Chen LS, Ge PJ, Song XH, et al. Retrospective analysis of prognostic factors in 205 patients with laryngeal squamous cell carcinoma who underwent surgical treatment. *PLoS ONE*. 2013;8:e60157.
- 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.
- Gallo A, Manciocco V, Simonelli M, Pagliuca G, D'Arcangelo E, de Vincentiis M. Supracricoid partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer: univariate and multivariate analysis of prognostic factors. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:620–5.
- Soudry E, Hadar T, Shvero J, Segal K, Shpitzer T, Nageris BI, et al. The impact of positive resection margins in partial laryngectomy for advanced laryngeal carcinomas and radiation failures. *Clin Otolaryngol*. 2010;35:402–8.
- Soo KC, Carter RL, O'Brien CJ, Barr L, Bliss JM, Shaw HJ. Prognostic implications of perineural spread in squamous carcinomas of the head and neck. *Laryngoscope*. 1986;96:1145–8.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. 7<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer; 2010.
- Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114:1438–46.
- Yilmaz T, Turan E, Gürsel B, Onerci M, Kaya S. Positive surgical margins in cancer of the larynx. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2001;258:188–91.
- Bauer WC, Lesinski SG, Ogura JH. The significance of positive margins in hemilaryngectomy specimens. *Laryngoscope*. 1975;85:1–13.
- Wenig BL, Berry BW Jr. Management of patients with positive surgical margins after vertical hemilaryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121:172–5.
- Naudé J, Dobrowsky W. Postoperative irradiation of laryngeal carcinoma – the prognostic value of tumour-free surgical margins. *Acta Oncol*. 1997;36:273–7.
- Basheeth N, O'Leary G, Khan H, Sheahan P. Oncologic outcomes of total laryngectomy: impact of margins and preoperative tracheostomy. *Head Neck*. 2015;37:862–9.
- Bradford CR, Wolf GT, Fischer SG, McClatchey KD. Prognostic importance of surgical margins in advanced laryngeal squamous carcinoma. *Head Neck*. 1996;18:11–6.
- Yu WB, Zeng ZY, Chen FJ, Peng HW. Treatment and prognosis of stage T3 glottic laryngeal cancer—a report of 65 cases. *Ai Zheng*. 2006;25:85–7.
- Sun DI, Cho KJ, Cho JH, Joo YH, Jung CK, Kim MS. Pathological validation of supracricoid partial laryngectomy in laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:132–9.
- De Virgilio A, Greco A, Bussu F, Gallo A, Rosati D, Kim SH, et al. Salvage total laryngectomy after conservation laryngeal surgery for recurrent laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36:373–80.
- Eskiizmir G, Tanyeri Tokar G, Celik O, Gunhan K, Tan A, Ellidokuz H. Predictive and prognostic factors for patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with surgical multimodality protocol. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:1701–11.
- Dufour X, Hans S, De Mones E, Brasnu D, Ménard M, Laccourreye O. Local control after supracricoid partial laryngectomy for “advanced” endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130:1092–9.
- Liu TR, Yang AK, Chen FJ, Zeng MS, Song M, Guo ZM, et al. Survival and prognostic analysis of 221 patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma treated by surgery. *Ai Zheng*. 2009;28:249–53.
- Karatzanis AD, Waldfahrer F, Psychogios G, Hornung J, Zenk J, Iro H. Resection margins and other prognostic factors regarding surgically treated glottic carcinomas. *J Surg Oncol*. 2010;101:131–6.
- Page C, Mortuaire G, Mouawad F, Ganry O, Darras J, Pasquesoone X, et al. Supracricoid laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy (CHEP) in the management of laryngeal carcinoma: oncologic results. A 35-year experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1927–32.
- Bron L, Brossard E, Monnier P, Pasche P. Supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidoepiglottopexy and cricohyoidopexy for glottic and supraglottic carcinomas. *Laryngoscope*. 2000;110:627–34.
- Sessions DG, Lenox J, Spector GJ, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of T3N0M0 glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2002;112:1281–8.
- Liu C, Xu ZG. Clinical analysis of relevant factors causing postoperative recurrence of laryngeal cancer after partial laryngectomy. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013;35:377–81.
- Gallina S, Sireci F, Lorusso F, Di Benedetto DV, Speciale R, Marchese D, et al. The immunohistochemical peptidergic expression of leptin is associated with recurrence of malignancy in laryngeal squamous cell carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35:15–22.