



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Análise de fatores prognósticos para o câncer glótico inicial Tis-2N0M0 com diferentes métodos de tratamento[☆]

Guanyu Wang ^{a,1}, Guodong Li ^{b,1}, Jianjun Wu ^a e Penghui Song ^{a,*}

^a Heping Hospital Affiliated to Changzhi Medical College, Department of Radiotherapy, Changzhi, PR, China

^b Shanxi Provincial People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Department of Otolaryngology, Taiyuan, PR, China

Recebido em 22 de maio de 2020; aceito em 25 de junho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Câncer glótico;
Taxa de sobrevida em 5 anos;
Microcirurgia a laser;
Radioterapia;
Fatores prognósticos

Resumo

Introdução: Em muitas regiões, o carcinoma de laringe é um câncer comum do trato respiratório superior e geralmente envolve a região glótica. O tratamento do câncer glótico inicial inclui radioterapia, cirurgia aberta e microcirurgia a laser de laringe. Entretanto, a forma preferencial de tratamento do câncer glótico inicial ainda é controverso.

Objetivos: Estudar os fatores que afetam a taxa de sobrevida em 5 anos do câncer glótico inicial Tis-2N0M0 e demonstrar a segurança oncológica de diferentes tratamentos.

Método: Um total de 144 pacientes com câncer glótico inicial foram analisados retrospectivamente. Todos os pacientes eram clinicamente negativos para linfonodos. Cinquenta e três pacientes foram submetidos à cirurgia aberta, 46 à microcirurgia transoral a laser de CO₂, e radioterapia em 45 casos. Os pacientes foram acompanhados por 26 a 84 meses, com um período médio de seguimento de 62,9 meses.

Resultados: A sobrevida global em 5 anos foi de 82,6%. As taxas de sobrevida em cinco anos da cirurgia aberta, microcirurgia a laser e radioterapia foram de 83,0%, 82,6% e 82,2%, respectivamente. Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida em cinco anos entre os três tratamentos ($p = 0,987$). Na análise multivariada, idade, estágio T, classificação histopatológica e envolvimento da comissura anterior foram fatores prognósticos importantes para o câncer glótico inicial.

Conclusão: Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida em 5 anos entre radioterapia, microcirurgia a laser e cirurgia aberta para câncer glótico inicial. Deve-se estar atento à idade, estágio T, histopatológico e envolvimento da comissura anterior dos pacientes.

© 2020 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/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.06.013>

[☆] Como citar este artigo: Wang G, Li G, Wu J, Song P. Analysis of prognostic factors for Tis-2N0M0 early glottic cancer with different treatment methods. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:375–80.

* Autor para correspondência.

E-mail: xbb0351@yeah.net (P. Song).

¹ Guanyu Wang e Guodong Li são considerados primeiros autores e contribuíram igualmente no trabalho.

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

2530-0539/© 2020 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

Em muitas regiões, o carcinoma da laringe é um câncer comum do trato respiratório superior e geralmente envolve a região glótica. O câncer glótico inicial é uma doença com alta taxa de cura. A taxa de controle local após 5 anos em pacientes com câncer glótico inicial é de aproximadamente 85% a 95% para T₁N₀M₀ e de 60% a 80% em T₂N₀M₀.¹⁻⁵ O tratamento do câncer glótico inicial inclui radioterapia, cirurgia aberta e microcirurgia a laser de laringe. A microcirurgia a laser e a radioterapia sofreram um avanço significativo nos últimos anos, levando a uma diminuição da laringectomia parcial aberta. Entretanto, o tratamento preferido para o câncer glótico inicial ainda é controverso. A microcirurgia a laser implica em uma curta permanência no hospital, mas a radioterapia pode manter uma qualidade de voz ideal. Muitos estudos demonstraram que a preservação da voz é melhor após a radioterapia do que após qualquer procedimento cirúrgico,⁶⁻⁹ muito embora também haja estudos que não apoiam essa conclusão.¹⁰ Portanto, a escolha do tratamento para pacientes com câncer glótico precoce deve levar em consideração a profissão do paciente, o custo do tratamento, a doença concomitante, o tempo de internação e, mais importante, a preferência do paciente.

O objetivo deste estudo foi revisar os fatores que afetam a taxa de sobrevida em 5 anos do câncer inicial glótico T₁₋₂N₀M₀ e demonstrar a segurança oncológica de diferentes tratamentos. Em nosso hospital, nossos métodos para o tratamento do câncer glótico inicial incluem radioterapia, microcirurgia a laser de laringe e cirurgia aberta. Neste estudo, tentamos avaliar os fatores prognósticos, incluindo sexo, idade, tratamento, estágio T, grau patológico e comprometimento da comissura anterior.

Método

Pacientes

Um total de 144 pacientes com câncer glótico inicial foram analisados retrospectivamente. Esses pacientes têm dados completos e registros de seguimento. Neste estudo, o estágio do tumor foi determinado com base nos achados clínicos e classificado de acordo com os critérios da *Union for International Cancer Control* (UICC). Todos os pacientes eram clinicamente negativos para o envolvimento de linfonodos. O *status* do tumor foi avaliado por tomografia computadorizada de rotina (TC)/ ressonância magnética (RM) e laringoscopia por fibra óptica sob anestesia local.

Tratamentos

O estudo incluiu 132 homens (91,7%) e 12 mulheres (8,3%), com idades entre 39 e 83 anos, com média de idade de 52,4 anos. Uma TC ou RM pré-operatória foi realizada em todos os pacientes para descartar qualquer infiltração da estrutura cartilaginosa. Cinquenta e três pacientes foram submetidos a cirurgia aberta (incluindo laringectomia total em 4 casos, laringectomia parcial em 49 casos), microcirurgia transoral com laser de CO₂ em 46 casos e radioterapia em 45 casos (tabela 1). Nenhum paciente foi submetido ao

Tabela 1 Distribuição de pacientes com câncer glótico de acordo com o sistema de estadiamento UICC 2002 (n)

	T _{is}	T ₁	T ₂	Total
Radioterapia	0	31	14	45
Cirurgia aberta	0	15	38	53
Microcirurgia a Laser	6	31	9	46
Total	6	77	61	144

esvaziamento cervical profilático. Quarenta e cinco pacientes receberam radioterapia. A dose total foi de 66 Gy, 2,0 Gy por dia, durante 33 vezes. O curso do tratamento foi de 7 semanas. Durante o tratamento, oncologistas especializados em radiologia e otorrinolaringologistas avaliaram a regressão tumoral através de exame laringoscópico. Cada paciente foi examinado uma vez por mês no primeiro ano, a cada 3 meses do segundo ao terceiro ano e a cada 6 meses a partir de então. A laringoscopia por fibra óptica foi realizada em cada nova revisão. Quando a laringoscopia de acompanhamento detectou uma lesão suspeita, as amostras de biópsia foram examinadas para descartar recorrência do tumor. Os pacientes foram acompanhados por 26 a 84 meses, com um período médio de acompanhamento de 62,9 meses. O diagnóstico de recorrência local incluiu exame clínico, diagnóstico histopatológico e laringoscopia por fibra óptica sob anestesia local.

Declaração de ética

Todos os procedimentos foram aprovados pelo comitê de ética do Heping Hospital, afiliado ao Changzhi Medical College (nº 2019006) e estão em conformidade com as diretrizes do comitê de ética local.

Análise estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS 25. A sobrevida global foi calculada utilizando as curvas de Kaplan-Meier. Os fatores preditivos de sobrevida foram identificados por análise univariada e multivariada, considerando as seguintes variáveis: sexo, idade (≥ 60 anos vs. < 60 anos), tratamento, estágio T, classificação histopatológica e comprometimento da comissura anterior (sim vs. não). Para a análise multivariada, todas as variáveis que foram estatisticamente significantes nos testes *log-rank* foram incluídas nos modelos de risco proporcional de Cox.¹¹ Um valor de *p* igual ou inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Os três tratamentos dos pacientes estão resumidos na [tabela 1](#). A sobrevida global em cinco anos foi de 82,6%. As taxas de sobrevida em cinco anos de cirurgia aberta, microcirurgia a laser e radioterapia foram de 83,0%, 82,6% e 82,2%, respectivamente. Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida em cinco anos entre os três tratamentos ($\chi^2 = 0,026$, $p = 0,987$) ([fig. 1](#)). Um total de 25 pacientes morreu, dos quais 5 casos foram relacionados ao câncer de

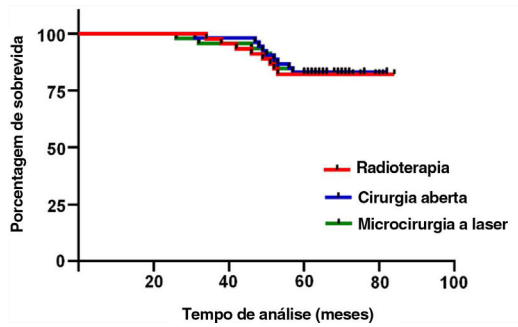


Figura 1 Comparação da taxa de sobrevida em cinco anos dos três tratamentos ($p=0,987$).

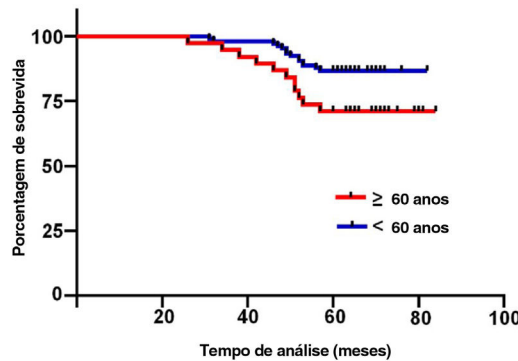


Figura 2 Comparação da taxa de sobrevida em cinco anos por faixa etária ($p=0,022$).

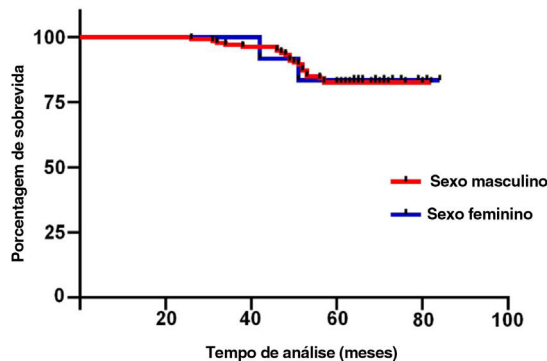


Figura 3 Comparação da taxa de sobrevida em cinco anos por sexo ($p=0,970$).

laringe, e o restante devido a cânceres secundários ou a doenças intercorrentes.

A mediana da duração do seguimento foi de 64 meses (variação de 26 a 84 meses). A [tabela 2](#) resume as características dos pacientes e faz uma análise univariada para identificar os fatores que afetam a taxa de sobrevida em cinco anos. A taxa de sobrevida em cinco anos de pacientes com menos de 60 anos foi de 86,8%, enquanto a de pacientes com idade igual ou superior a 60 anos foi de 71,1% ([fig. 2](#)). Houve diferença significativa entre os dois grupos ($\chi^2 = 5,245$, $p=0,022$). No estudo, o sexo não teve efeito no prognóstico ($\chi^2 = 0,001$, $p=0,970$) ([fig. 3](#)). Na análise univariada, um estágio T mais elevado ($\chi^2 = 10,717$, $p=0,005$) ([fig. 4](#)), baixa classificação histopatológica ($\chi^2 = 16,806$, $p < 0,001$) ([fig. 5](#)) e comprometimento da comissura anterior ($\chi^2 = 35,193$, p

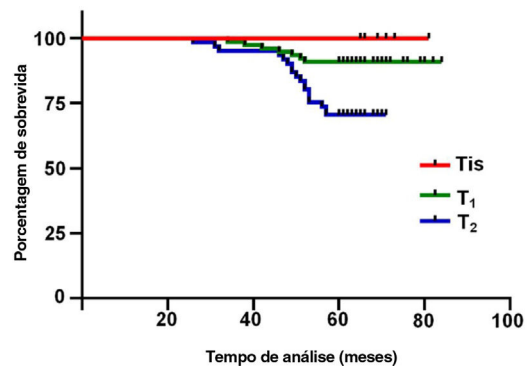


Figura 4 Comparação da taxa de sobrevida em cinco anos por estágio T ($p=0,005$).

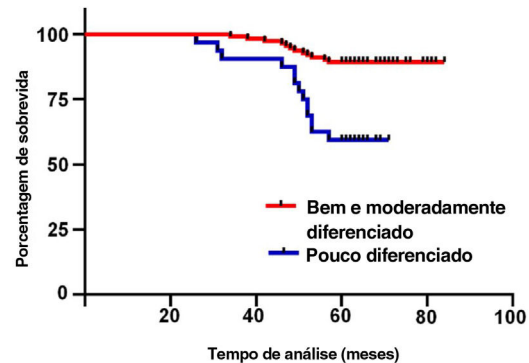


Figura 5 Comparação da taxa de sobrevida em cinco anos de acordo com o grau patológico ($p < 0,001$).

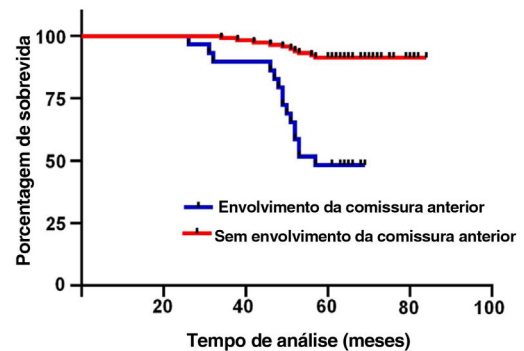


Figura 6 Comparação da taxa de sobrevida em cinco anos de acordo com o envolvimento da comissura anterior ($p < 0,001$).

$< 0,001$) ([fig. 6](#)) foram fatores que afetaram a sobrevida em cinco anos. Na análise multivariada, idade, estágio T, classificação histopatológica e comprometimento da comissura anterior permaneceram fatores prognósticos importantes no câncer glótico inicial ([tabela 3](#)).

Discussão

O câncer de cabeça e pescoço abrange um amplo espectro de doenças malignas e é responsável por 550.000 novos casos e 380.000 mortes em todo o mundo anualmente.¹² Histologicamente, a grande maioria (cerca de 90%) são carcinomas de células escamosas. A abordagem de tratamento ideal para esses pacientes de alto risco permanece incerta.

Tabela 2 Características dos pacientes e fatores prognósticos potenciais para sobrevida global

Fator prognóstico	Nº de pacientes	Taxa de sobrevida em 5 anos (%)	χ^2	p-valor
Sexo				0,970
Masculino	132	82,6	0,001	
Feminino	12	83,3		
Idade (anos)				0,022
< 60	106	86,8	5,245	
≥ 60	38	71,1		
Tratamento				0,987
Cirurgia aberta	53	83,0	0,026	
Microcirurgia a laser	46	82,6		
Radioterapia	45	82,2		
Estágio T				0,005
T _{is}	6	100	10,717	
T ₁	77	90,9		
T ₂	61	70,5		
Classificação histopatológica				< 0,001
Bem e moderadamente diferenciado	112	89,2	16,806	
Pouco diferenciado	32	59,4		
Tumor na comissura anterior				< 0,001
Não	115	91,3	35,193	
Sim	29	48,3		

Tabela 3 Fatores prognósticos para sobrevida global na análise multivariada (modelo de Cox)

Fator prognóstico	p-valor	HR	IC 95%	
			Inferior	Superior
Idade	0,001	0,120	0,035	0,410
Estágio clínico T	0,019	4,758	1,287	17,589
Classificação histopatológica	0,014	3,883	1,323	11,397
Envolvimento da comissura anterior	0,002	18,081	2,983	109,596

Pacientes com câncer glótico com manifestações clínicas como rouquidão podem ser detectados a tempo^{13,14} e a taxa de metástases nos linfonodos locais é baixa,^{15,16} então eles têm uma maior taxa de sobrevida,¹⁷ mas ainda existem alguns pacientes com doença não-tratável ou recorrência de tumor. Analisamos retrospectivamente os efeitos de diferentes características clínicas e tratamentos nas taxas de sobrevida em 5 anos para identificar grupos de alto risco para falha do tratamento nesse subgrupo.

A taxa de sobrevivência de pacientes com câncer diminui com o aumento da idade.¹⁸ A idade também é um fator importante no câncer glótico. Em nosso estudo, os pacientes foram divididos em idade ≥ 60 anos e < 60 anos, e verificou-se que houve uma diferença significativa na taxa de sobrevida em 5 anos entre os dois grupos ($p=0,022$). Isso é consistente com as conclusões de outros estudos.¹⁹

O estágio T é bem conhecido como fator prognóstico em pacientes com câncer glótico.²⁰ Embora não tenha sido identificado como um fator significativo na análise multivariada de alguns estudos,²¹ ainda assim teve um efeito significativo na sobrevida neste estudo (HR=4,758, IC 95% 1,287–17,589, $p=0,019$). A classificação patológica também é um fator importante que afeta a taxa de sobrevida em 5

anos (HR=3,883, IC 95% 1,332–11,397, $p=0,014$), o que é consistente com a nossa experiência clínica.

O impacto do envolvimento da comissura anterior no controle local do câncer glótico tem sido controverso. Alguns estudos relatam que este fator não afeta significativamente a taxa de controle local.^{22,23} Anatomicamente, a cartilagem tireoidiana carece de um pericôndrio protetor como uma potencial barreira tumoral, enquanto a comissura anterior está diretamente ligada à cartilagem tireoidiana. Essa barreira é uma área fraca do ponto de vista da disseminação do tumor. De acordo com nossos dados, a taxa de falha local foi 18,08 vezes maior se a comissura anterior estivesse envolvida. O envolvimento da comissura anterior também foi um fator prognóstico importante em nosso estudo (HR=18,081, IC 95% 2,983–109,596, $p=0,002$). Isso é consistente com a nossa hipótese anterior. No entanto, o intervalo de confiança de 95% pode ser grande devido ao tamanho da amostra.

Embora alguns estudos tenham demonstrado que o gênero é um fator independente que afeta a taxa de sobrevida global do câncer de laringe,^{24,25} não chegamos a essa conclusão em nosso estudo.

Na maioria dos pacientes com câncer glótico precoce, a preservação de órgãos é gradualmente considerada o

melhor tratamento inicial. A microcirurgia a laser transoral e a radioterapia tornaram-se tratamentos importantes para os tumores glóticos iniciais. Em nosso estudo, não houve diferença significativa na taxa de sobrevida em cinco anos entre os dois tratamentos e a cirurgia aberta. A microcirurgia a laser requer boa exposição da área cirúrgica para garantir uma margem de segurança adequada. Porém, para tumores recorrentes, este não é um bom tratamento.^{26,27} É provável que a visão direta do tumor, juntamente com uma excisão mais extensa das estruturas envolvidas, pareça garantir um melhor controle local após a recidiva da radioterapia do que o obtido pela microcirurgia. A qualidade da voz é relatada como sendo melhor após a radioterapia.^{22,28,29} Entretanto, quando avaliada por análise acústica e estudos aerodinâmicos da fala, percebe-se que a qualidade da voz não volta ao normal após a irradiação.³⁰ Provavelmente, isso se deva ao próprio tumor ou porque a radioterapia produz uma assimetria geométrica e, então, uma perda de elasticidade das pregas vocais.⁷ Ao escolher um plano de tratamento, devemos explicar aos pacientes as vantagens e desvantagens dos vários métodos de tratamento, o que é finalmente decidido pelos próprios pacientes.

Conclusão

Não houve diferença significativa na taxa de sobrevida em cinco anos do câncer glótico inicial tratado com radioterapia, microcirurgia a laser ou cirurgia aberta. A análise multivariada mostrou que idade, estágio T, classificação histopatológica e comprometimento da comissura anterior foram fatores importantes que afetam o prognóstico.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Ferri E, Armato E. Diode laser microsurgery for treatment of Tis and T1 glottic carcinomas. *Am J Otolaryngol*. 2008;29:101–5.
2. Ambrosch P, Fazel A. Functional organ preservation in laryngeal and hypopharyngeal cancer. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2011;10:c2.
3. Mendenhall WM, Amdur RJ, Morris CG, Hinerman RW. T1-T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with radiation therapy. *J. Clin Oncol*. 2001;19:4029–36.
4. Chera BS, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. T1N0 to T2N0 squamous cell carcinoma of the glottic larynx treated with definitive radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;78:461–6.
5. Peretti G, Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del BF, Redaelli DZL, et al. Transoral CO(2) laser treatment for T(is)-T(3) glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck*. 2010;32:977–83.
6. Guimaraes AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:11900.
7. Lee SH, Hong KH, Kim JS, Hong YT. Perceptual and Acoustic Outcomes of Early-Stage Glottic Cancer After Laser Surgery or Radiotherapy: A Meta-Analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2019;12:241–8.
8. Arias F, Arraras JL, Asin G, Uzcanga MI, Maravi E, Chicata V, et al. Quality of life and voice assessment in patients with early-stage glottic cancer. *Head Neck*. 2015;37:340–6.
9. Gandhi S, Gupta S, Rajopadhye G. A comparison of phonatory outcome between trans-oral CO2 Laser cordectomy and radiotherapy in T1 glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2018;275:2783–6.
10. JRSS B, Cox DR. 34 Regression models and life-tables (with discussion); 1972. p. 187–220.
11. Fitzmaurice C, Allen C, Barber RM, Barregard L, Bhutta ZA, Brenner H, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *Jama Oncol*. 2017;3:524–48.
12. Arias F, Arraras JL, Asin G, Uzcanga MI, Maravi E, Chicata V, et al. Quality of life and voice assessment in patients with early-stage glottic cancer. *Head Neck*. 2015;37:340–6.
13. Ma Y, Green R, Pan S, McCabe D, Goldberg L, Woo P. Long-term Voice Outcome Following Radiation Versus Laser Microsurgery in Early Glottic Cancer. *J Voice*. 2019;33:176–82.
14. Wang Q, Zhao W. [Analyses of recurrences and nodal metastases of glottic carcinoma after operation]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. 2003;17:529–31.
15. Dequanter D, Lothaire P, Zouaoui K, Brohee D. Epidemiology and clinical characteristics of larynx and hypopharynx carcinoma: a comparative study in the Hainaut and review of the literature. *Acta Chir Belg*. 2012;112:423–5.
16. Chen JJ, Stessin A, Christos P, Wernicke AG, Nori D, Parashar B. Differences in survival outcome between stage I and stage II glottic cancer: A SEER-based analysis. *Laryngoscope*. 2015;125:2093–8.
17. Zeng H, Chen W, Zheng R, Zhang S, Ji JS, Zou X, et al. Changing cancer survival in China during 2003–15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob. Health*. 2018;6:e555–67.
18. Mucha-Malecka A, Chrostowska A, Urbanek K, Malecki K. Prognostic factors in patients with T1 glottic cancer treated with radiotherapy. *Strahlenther Onkol*. 2019;195:792–804.
19. Akimoto T, Nonaka T, Kitamoto Y, Ishikawa H, Ninomiya H, Chikamatsu K, et al. Radiation therapy for T2N0 laryngeal cancer: A retrospective analysis for the impact of concurrent chemotherapy on local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64:995–1001.
20. Kitani Y, Kubota A, Furukawa M, Sato K. Prognostic factors for local control in patients receiving radiation therapy for early glottic cancer: anterior commissure involvement and effect of chemoradiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273:1011–7.
21. Benninger MS, Gillen J, Thieme P, Jacobson B, Dragovich J. Factors associated with recurrence and voice quality following radiation therapy for T1 and T2 glottic carcinomas. *Laryngoscope*. 1994;104:294–8.
22. Sombeck MD, Kalbaugh KJ, Mendenhall WM, Parsons JT, Smith SA, Million RR, et al. Radiotherapy for early vocal cord cancer: a dosimetric analysis of 60CO versus 6 MV photons. *Head Neck*. 1996;18:167–73.
23. Li H, Li EY, Kejner AE. Treatment modality and outcomes in larynx cancer patients: A sex-based evaluation. *Head Neck*. 2019;41:3764–74.
24. Majczyk D, Bruzgielewicz A, Osuch-Wojcikiewicz E, Rzepakowska A, Niemczyk K. Gender-related incidence, risk factors exposure and survival rates of laryngeal cancers - the 10-years analysis of trends from one institution. *Otolaryngol Pol*. 2019;73:6–10.
25. Piazza C, Peretti G, Cattaneo A, Garrubba F, De Zinis LO, Nicolai P. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from

- endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;133:1037–43.
26. Agra IM, Ferlito A, Takes RP, Silver CE, Olsen KD, Stoeckli SJ, et al. Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy. *Head Neck.* 2012;34:727–35.
27. Rydell R, Schalen L, Fex S, Elnér A. Voice evaluation before and after laser excision vs. radiotherapy of T1A glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol.* 1995;115:560–5.
28. Tripathi N, Verma RK, Panda NK, Ghosal S, Sharma A. Early evaluation of voice quality in glottic cancer (T1, T2) following curative radiotherapy. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord).* 2014;135:91–6.
29. Aref A, Dworkin J, Devi S, Denton L, Fontanesi J. Objective evaluation of the quality of voice following radiation therapy for T1 glottic cancer. *Radiother Oncol.* 1997;45:149–53.
30. Zouhair A, Azria D, Coucke P, Matzinger O, Bron L, Moeckli R, et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. *Strahlenther Onkol.* 2004;180:84–90.