

Cordectomias vocais: Resultados e fatores preditores de recidiva e sobrevida

Vocal cordectomy: Results and predictors of recurrence and survival

Joana Marques • Sónia Martins • Manuel Leal • Margarida Santos

RESUMO

Objetivos: Avaliação de uma população submetida a cordectomia vocal com Laser CO2.

Desenho de estudo: Coorte retrospectivo.

Material e Métodos: Análise dos doentes com carcinoma epidermóide glótico pouco avançado, submetidos a cordectomia vocal durante 7 anos.

Resultados: Foram incluídos 48 doentes. A taxa de recidiva foi de 27.1%. Em 20.8% dos doentes foi diagnosticado um segundo tumor primário. As margens positivas foram o único fator prognóstico de recidiva estatisticamente significativo. A presença de um segundo tumor primário foi a única variável que se relacionou significativamente com a sobrevida.

Conclusões: A cordectomia vocal com Laser CO2 é uma cirurgia minimamente invasiva eficaz no tratamento de carcinomas glóticos pouco avançados. As margens positivas da lesão mostraram ser um fator estatisticamente significativo de recidiva, indicando o risco de persistência da neoplasia. Por influenciarem a sobrevida, deve existir um elevado índice de suspeição no diagnóstico de segundos tumores primários.

Palavras-chave: carcinoma glótico; cordectomia Laser; recidiva; resultado oncológico

ABSTRACT

Objectives: Evaluation of a population that underwent vocal cordectomy with Laser CO2.

Study design: Retrospective cohort.

Material and Methods: Analysis of the patients with early glottic squamous cell carcinoma who underwent vocal cordectomy during a 7 year period.

Results: 48 patients were included. The recurrence rate was 27.1%. A second primary tumor was diagnosed in 20.8% of patients. Positive margins were the only significant prognostic factor for recurrence. The presence of a second primary tumor was the only factor that was significantly associated with survival.

Conclusions: Vocal cordectomy with Laser CO2 is a minimally invasive surgery that is effective in treating early glottic carcinomas. Positive margins of the lesion proved to be a significant factor of recurrence, indicating the risk of persistence of the neoplasia. As they influence survival, there must be a high index of suspicion for the diagnosis of second primary tumors.

Keywords: glottic cancer; Laser cordectomy; recurrence; oncologic outcome

INTRODUÇÃO

A cordectomia com Laser CO2 é uma das opções para o tratamento das neoplasias glóticas pouco avançadas¹. Esta técnica cirúrgica apresenta bons resultados funcionais, curto período de cicatrização, baixa taxa de complicações e possibilidade de revisão em caso de margens positivas ou recidiva². Embora os fatores preditivos de recidiva desta cirurgia sejam um tema controverso, a extensão e localização do tumor e a presença de margens positivas são geralmente considerados importantes fatores de prognóstico².

O objetivo deste estudo foi descrever os resultados oncológicos da cordectomia com Laser CO2 na nossa instituição, procurando fatores prognósticos de recidiva tumoral e de sobrevida.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma análise retrospectiva relativa a um período de 7 anos, de Janeiro de 2013 a Dezembro de 2019, de todos os doentes submetidos a cordectomia vocal com Laser CO2 por carcinoma glótico

Joana Marques

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE, Porto, Portugal; Unidade de Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Sónia Martins

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE, Porto, Portugal; Unidade de Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Manuel Leal

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE, Porto, Portugal; Unidade de Otorrinolaringologia, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Porto, Portugal

Margarida Santos

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar Universitário São João, EPE, Porto, Portugal

Correspondência

Joana Marques
joana.antunesmarques@gmail.com

Artigo recebido a 15 de Maio de 2020. Aceite para publicação a 25 de Julho de 2020.

epidermóide no Centro Hospitalar Universitário São João. Foram incluídos os casos com estadiamento T1 e T2 selecionados. O resultado histológico de displasia de alto grau ou carcinoma in situ foi considerado critério de exclusão. Todos os doentes apresentavam estadiamento N0 e M0. O estadiamento tumoral foi feito de acordo com a 8ª edição do TNM *staging system da Union for International Cancer Control (UICC)*. O tipo de cordectomia realizada foi determinado pela extensão e localização da lesão glótica e classificado de acordo com a *European Laryngological Society (ELS)*³. A técnica cirúrgica consistiu na exérese da lesão preferencialmente em bloco. Sempre que considerada necessária, foi realizada análise histológica extemporânea.

As variáveis categóricas são apresentadas através das frequências e percentagens e as variáveis contínuas através da média e desvio padrão (DP) ou mediana e distância interquartil (DIQ), no caso de variáveis que não seguem uma distribuição normal. A análise estatística foi realizada através do *software IBM SPSS statistics 24®* com um valor de $p < 0.05$ a indicar significância estatística. Foi utilizado o teste de qui-quadrado ou o teste exato de Fisher para comparação de variáveis categóricas, conforme mais adequado. A regressão logística binária foi usada para prever recidiva, considerando as seguintes variáveis independentes: margens positivas, atingimento da comissura anterior e classificação da cordectomia. As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier foram calculadas para os doentes com e sem recidiva tumoral. Vários possíveis fatores de prognóstico (idade, margens positivas, atingimento da comissura anterior, classificação da cordectomia, recidiva, segundo tumor primário) foram calculadas através da regressão de riscos proporcionais multivariada de Cox.

RESULTADOS

Este estudo incluiu um total de 48 doentes, maioritariamente do sexo masculino (97.9%) e com uma idade média de 63.9 ± 9.9 anos (min. 32; max. 87). As características demográficas e clínicas da amostra encontram-se descritas na Tabela 1. No que diz respeito à extensão tumoral, 81.3% das neoplasias apresentavam estadiamento T1, 18.8% estadiamento T2 e 43.8% atingiam a comissura anterior. A cordectomia vocal mais frequentemente realizada foi a tipo V, em 58.4% dos doentes. A percentagem de lesões com margens positivas após análise histológica foi de 35.4%. O tempo médio de seguimento pós-operatório foi de 31.7 ± 20.0 meses, ao longo do qual 27.1% dos doentes apresentaram recidiva tumoral e 20.8% um segundo tumor primário. A taxa de mortalidade foi de 27.1%.

Na análise univariada, verificou-se uma relação estatisticamente significativa entre a recidiva tumoral e a presença de margens positivas, atingimento da comissura anterior e realização de cordectomia tipo V. Não se observou associação com outras variáveis, nomeadamente a idade ou estadiamento tumoral

TABELA 1

Características demográficas e clínicas da população

Idade, anos (média ± DP)	63.9 ± 9.9
Sexo	
Masculino	47 (97.9%)
Feminino	1 (2.1%)
Tabagismo	45 (89.6%)
Morte	13 (27.1%)
Estadiamento	
T1	39 (81.3%)
T2	9 (18.8%)
Lateralidade	
Corda vocal direita	31 (64.6%)
Corda vocal esquerda	17 (35.4%)
Atingimento CA	21 (43.8%)
Classificação cordectomia	
I	1 (2.1%)
II	0 (0.0%)
III	13 (27.1%)
IV	6 (12.5%)
Va	5 (10.4%)
Vb	3 (6.3%)
Vc	5 (10.4%)
Vd	15 (31.3%)
I-IV	20 (41.6%)
V	28 (58.4%)
Margens positivas	17 (35.4%)
Tempo de seguimento, meses (média ± DP)	31.7 ± 20.0
Recidiva	13 (27.1%)
Segundo tumor primário	10 (20.8%)
Tratamento adicional	
RT	8 (34.8%)
QT/RT	1 (4.3%)
Cordectomia	2 (8.7%)
Laringectomia Parcial	2 (8.7%)
Laringectomia Total	6 (26.2%)
Laringectomia Total + RT	4 (17.4%)

Legenda:

DP – desvio padrão; CA – comissura anterior; RT – radioterapia; QT – quimioterapia

(Tabela 2). No entanto, a análise multivariada revelou que o único fator com valor preditor independente de recidiva foi a presença de margens positivas (Tabela 3). Foram calculadas as curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier dos doentes com e sem recidiva tumoral (Figura 1), não se observando uma diferença estatisticamente significativa entre as mesmas ($p=0.211$). A Tabela 4

TABELA 2

Análise univariada das variáveis associadas a recidiva tumoral

	Sem Recidiva	Recidiva	<i>p</i>
Margens			0.001
Negativas	29 (82.9%)	2 (14.4%)	
Positivas	6 (17.1%)	11 (84.6%)	
Atingimento CA			0.030
Não	23 (65.7%)	4 (30.8%)	
Sim	12 (34.3%)	9 (69.2%)	
Corpectomia			0.028
I – IV	19 (54.3%)	3 (23.1%)	
V	16 (45.7%)	10 (76.9%)	
Idade (anos)	63.4 ± 10.1	64.6 ± 9.8	0.694
Lateralidade			0.653
Corde vocal direita	22 (62.9%)	9 (69.2%)	
Corde vocal esquerda	13 (37.1%)	4 (30.8%)	
Tabagismo			0.635
Sim	31 (88.6%)	12 (92.3%)	
Não	4 (11.4%)	1 (7.7%)	
Estadiamento			0.671
T1	22 (62.9%)	6 (46.2%)	
T2	13 (37.1%)	7 (53.8%)	
RT adjuvante			0.088
Não	27 (77.1%)	13 (100.0%)	
Sim	8 (22.9%)	0 (0.0%)	
Segundo tumor primário			0.425
Não	29 (82.9%)	9 (69.2%)	
Sim	6 (17.1%)	4 (30.8%)	

Legenda: OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; CA – comissura anterior; RT – radioterapia

TABELA 3

Modelo de regressão logística das variáveis associadas a recidiva tumoral

	<i>p</i>	OR (IC 95%)
Margens positivas	0.005	14.489 (2.196 – 95.703)
Atingimento da CA	0.751	1.356 (0.207 – 8.883)
Corpectomia	0.142	0.332 (0.071 – 1.463)

Legenda:

OR – odds ratio; IC – intervalo de confiança; CA – comissura anterior

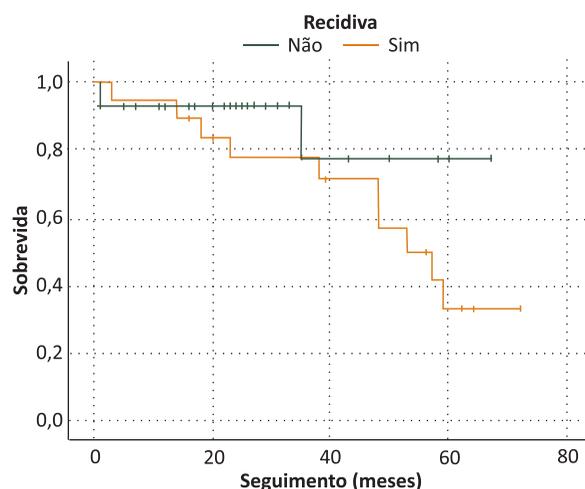
TABELA 4

Sobrevida dos doentes com e sem recidiva aos 2 anos e 5 anos

	Sem recidiva	Com recidiva
2 Anos	93.1%	77.9%
5 Anos	78%	33%

FIGURA 1

Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier dos doentes com e sem recidiva tumoral



apresenta a sobrevida dos doentes aos 2 e 5 anos após cordectomia. O diagnóstico de um segundo tumor primário, maioritariamente pulmonar, foi a única variável em que o *hazard ratio* do evento "morte" foi estatisticamente significativo. Assim, estes doentes apresentam uma sobrevida 5.58 vezes inferior (IC 95% 1.5 – 20.6; $p=0.010$).

DISCUSSÃO

A cordectomia vocal com Laser CO2 é uma opção cirúrgica comprovadamente eficaz no tratamento de carcinomas glóticos no estadio T1 e T2. Apresenta a vantagem de combinar a função de corte com alguma capacidade de coagulação. É uma técnica com boa relação custo-eficácia que apresenta baixa morbidade e curtos períodos de internamento, mas que requer uma cuidada seleção dos doentes de forma a obter bons resultados oncológicos e funcionais⁴. O objetivo deste estudo foi analisar uma população de 48 doentes submetidos a cordectomia vocal com Laser CO2 e avaliar possíveis fatores prognósticos de recidiva e sobrevida. Um dos fatores prognósticos de recidiva mais importantes nas cordectomias com Laser CO2 são as margens histológicas da lesão². Embora a definição de margem positiva nas neoplasias glóticas não seja consensual, uma resseção com margem de 2 mm é geralmente considerada suficiente^{5,6}. Na nossa amostra, 35.4% das lesões apresentaram margens positivas, o que está dentro dos valores apresentados na literatura que atingem os 50%, com uma presumível elevada taxa de falsos positivos, em até 80% dos casos⁷⁻⁹. Pensa-se que a avaliação histológica possa ser prejudicada por artefactos provocados pela lesão térmica do Laser CO2 e retração das margens do tumor durante o processo de fixação em formol, levando a uma interpretação errada das mesmas^{2,10}. De forma a tentar contornar este problema, alguns autores recomendam a fotocoagulação do leito tumoral para destruir eventuais resíduos tumorais^{4,11}, enquanto outros advogam procedimentos *second-look* nos doentes com margens histologicamente positivas, muito embora a maioria acabe por não apresentar recidiva tumoral macroscópica^{12,13}. A taxa de recidiva tumoral na nossa amostra foi de cerca de 27%, ligeiramente superior à descrita na literatura, de 6 a 22%^{1,11,14,15}. Pensamos que isto se deve ao facto de muitos destes estudos, ao contrário do nosso, incluírem lesões menos avançadas, como carcinoma *in situ*, ou apenas lesões com estadiamento T1, o que poderá subestimar este resultado. Na análise univariada, as margens positivas, o atingimento da comissura anterior e a cordectomia tipo V mostraram uma associação estatisticamente significativa com a recidiva. No entanto, no modelo ajustado para estas três variáveis, verificou-se que o único preditor independente de recidiva foi a presença de margens positivas. Estes casos justificam uma maior vigilância durante o seguimento pós-operatório e eventual estratégia de *second-*

look para controlo local da doença. O impacto do atingimento da comissura anterior na taxa de recidiva é ainda controverso na literatura. Esta região laríngea é uma das mais discutíveis para a aplicação do Laser CO2 porque está associada a uma exposição por vezes mais difícil e a maior morbidade no pós-operatório². Segundo Jacobi et al., a cordectomia com Laser CO2 é uma técnica segura para neoplasias com atingimento da comissura anterior, desde que seja assegurada uma exposição adequada das estruturas laríngeas¹⁶. No nosso estudo, à semelhança de outros prévios, o atingimento da comissura anterior não mostrou na análise multivariada uma relação estatisticamente significativa com a recidiva tumoral^{4,17}.

Embora a presença de margens positivas seja um fator preditivo de recidiva na nossa amostra, não influenciou a sobrevida. Pensamos que tal se deve ao facto dos doentes com recidiva terem sido posteriormente submetidos a outras intervenções cirúrgicas mais agressivas, nomeadamente laringectomia parcial ou total ou radioterapia e/ou quimioterapia, obtendo-se controlo local da doença. Os resultados dos vários estudos publicados não permitiram uma interpretação inequívoca do significado das margens tumorais, uma vez que, em alguns destes, margens positivas têm um impacto negativo na recidiva local, embora não influenciem a sobrevida¹⁸. Por outro lado, nos doentes com um segundo tumor primário, a mortalidade ocorre 5.58 vezes mais do que nos restantes. Esta relação encontra-se descrita na literatura¹⁹. Os doentes com tumores da cabeça e pescoço apresentam um risco de 4 a 7% por ano de desenvolver um segundo tumor primário²⁰. A exposição contínua a fatores etiológicos comuns, tais como o álcool e o tabaco é responsável por alterações genéticas e histológicas irreversíveis²¹. O pulmão é o local mais frequentemente atingido, geralmente 24 meses após diagnóstico do primeiro tumor primário²². O prognóstico é geralmente mau porque estes tumores são muitas vezes diagnosticados num estadio avançado, influenciando negativamente a sobrevida²³. Assim, a deteção precoce de um segundo tumor primário é essencial para melhorar o prognóstico dos doentes com neoplasias laríngeas. Embora alguns autores recomendem a realização de RX torácicos seriados, esta medida não se traduz numa melhoria da sobrevida²⁴. Comparativamente, a tomografia computadorizada torácica e a PET são exames de imagem com sensibilidade superior²⁵.

Este estudo apresenta várias limitações, inerentes ao seu carácter retrospectivo, nomeadamente um período variável de seguimento pós-operatório e uma amostra limitada de doentes, o que poderá influenciar os resultados obtidos.

CONCLUSÃO

A cordectomia vocal com laser CO2 é uma cirurgia minimamente invasiva eficaz no tratamento de

carcinomas glóticos pouco avançados e que permite preservação de órgão. Este estudo realça a importância da presença de margens histológicas positivas, já que estas são indicadoras de persistência da lesão e indicam o risco de persistência local da neoplasia. Alguns casos nos quais a ausência de lesões nas margens não seja inequívoca justificam maior vigilância no pós-operatório, uma eventual estratégia de *second-look* para controlo local da doença ou a realização de biópsia com análise extemporânea por rotina no ato cirúrgico.

Por outro lado, deve existir um elevado índice de suspeição no que toca ao diagnóstico de segundos tumores primários, já que estes influenciaram significativamente a sobrevida.

Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

Referências bibliográficas

1. Michel J, Fakhry N, DuFlo S, et al. Prognostic value of the status of resection margins after endoscopic laser cordectomy for T1a glottic carcinoma. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2011;128(6):297-300. doi:10.1016/j.anorl.2011.05.006
2. Osuch-Wójcikiewicz E, Rzepakowska A, Sobol M, Brzgielewicz A, Niemczyk K. Oncological outcomes of CO2 laser cordectomies for glottic squamous cell carcinoma with respect to anterior commissure involvement and margin status. *Lasers Surg Med*. 2019;51(10):874-881. doi:10.1002/lsm.23130
3. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2000;257(4):227. doi:10.1007/s004050050228
4. Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D. Local Recurrence after CO2 Laser Cordectomy for Early Glottic Carcinoma: The Laryngoscope. 2006;116(1):101-105. doi:10.1097/01.mlg.0000184524.23282.74
5. Hartl D, Brasnu D. Contemporary Surgical Management of Early Glottic Cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2015;48(4):611-625. doi:10.1016/j.otc.2015.04.007
6. Lee H, Chun B-G, Kim SW, et al. Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy: Transoral Laser Microsurgery. *The Laryngoscope*. 2013;123(11):2670-2674. doi:10.1002/lary.24080
7. Canis M, Ihler F, Martin A, Matthias C, Steiner W. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: Review of 404 cases: Transoral Laser Microsurgery for Glottic Cancer. *Head Neck*. 2015;37(6):889-895. doi:10.1002/hed.23688
8. Fiz I, Mazzola F, Fiz F, et al. Impact of Close and Positive Margins in Transoral Laser Microsurgery for Tis-T2 Glottic Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:245. doi:10.3389/fonc.2017.00245
9. Peretti G, Piazza C, Cocco D, et al. Transoral CO2 laser treatment for Tis-T3 glottic cancer: The University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck*. 2009;32(8):977-983. doi:10.1002/hed.21278

10. Charbonnier Q, Thisse A-S, Slegheem L, et al. Oncologic outcomes of patients with positive margins after laser cordectomy for T1 and T2 glottic squamous cell carcinoma: Local control after laser cordectomy. *Head Neck*. 2016;38(12):1804-1809. doi:10.1002/hed.24518
11. Lucioni M, Bertolin A, D'Ascanio L, Rizzotto G. Margin Photocoagulation in Laser Surgery for Early Glottic Cancer: Impact on Disease Local Control. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;146(4):600-605. doi:10.1177/0194599811433270
12. Agrawal N, Ha PK. Management of Early-Stage Laryngeal Cancer. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2008;41(4):757-769. doi:10.1016/j.otc.2008.01.014
13. Jackel M, Ambrosch P, Martin A, Steiner W. Impact of Re-resection for Inadequate Margins on the Prognosis of Upper Aerodigestive Tract Cancer Treated by Laser Microsurgery: The Laryngoscope. 2007;117(2):350-356. doi:10.1097/01.mlg.0000251165.48830.89
14. Fang T-J, Courey MS, Liao C-T, Yen T-C, Li H-Y. Frozen margin analysis as a prognosis predictor in early glottic cancer by laser cordectomy: Frozen Margin Analysis in Glottic Cancer Resection. *The Laryngoscope*. 2013;123(6):1490-1495. doi:10.1002/lary.23875
15. Chone CT, Yonehara E, Martins JEF, Altemani A, Crespo AN. Importance of Anterior Commissure in Recurrence of Early Glottic Cancer After Laser Endoscopic Resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(9):882. doi:10.1001/archotol.133.9.882
16. Jacobi C, Freundorfer R, Reiter M. Transoral laser microsurgery in early glottic cancer involving the anterior commissure. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019;276(3):837-845. doi:10.1007/s00405-018-5261-4
17. Steiner W, Ambrosch P, Rodel RMW, Kron M. Impact of Anterior Commissure Involvement on Local Control of Early Glottic Carcinoma Treated by Laser Microresection: The Laryngoscope. 2004;114(8):1485-1491. doi:10.1097/00005537-200408000-00031
18. Aluffi Valletti P, Taranto F, Chiesa A, Pia F, Valente G. Impact of resection margin status on oncological outcomes after CO2 laser cordectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(1):24-30. doi:10.14639/0392-100X-870
19. Vikram B. Changing Patterns of Failure in Advanced Head and Neck Cancer. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1984;110(9):564-565. doi:10.1001/archotol.1984.00800350006003
20. León X, Ferlito A, Myer CM, et al. Second primary tumors in head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol*. 2002;122(7):765-778.
21. Wu X, Hu Y, Lippman S. Upper Aerodigestive Tract Cancers; in Neugut AI, Meadows AT, Robinson E (Eds): *Multiple Primary Cancers*. Lippincott, Williams and Wilkins; 1999.
22. Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR. Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;75(6):1343-1353. doi:10.1002/1097-0142(19950315)75:6<1343::aid-cnrc2820750617>3.0.co;2-t
23. Atabek U, Mohit-Tabatabai MA, Raina S, Rush BF, Dasmahapatra KS. Lung cancer in patients with head and neck cancer. Incidence and long-term survival. *Am J Surg*. 1987;154(4):434-438. doi:10.1016/0002-9610(89)90019-6
24. Ritoe SC, Krabbe PFM, Jansen MMG, et al. Screening for second primary lung cancer after treatment of laryngeal cancer. *Laryngoscope*. 2002;112(11):2002-2008. doi:10.1097/00005537-200211000-00017
25. Loh KS, Brown DH, Baker JT, Gilbert RW, Gullane PJ, Irish JC. A rational approach to pulmonary screening in newly diagnosed head and neck cancer. *Head Neck*. 2005;27(11):990-994. doi:10.1002/hed.20261